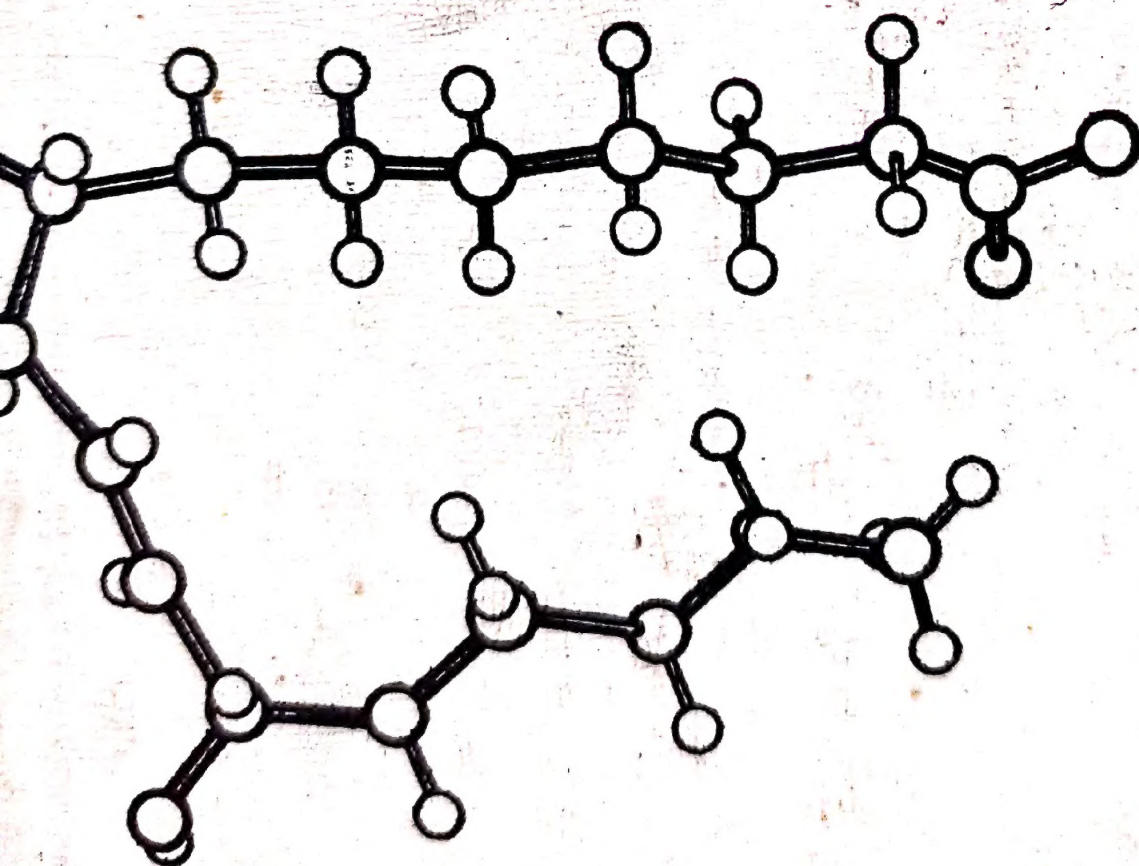


Exacustodian Păușescu • Mihaela-Virginia Popescu

# PROSTAGLANDINELE

*în biologie*



Editura  
științifică și enciclopedică

Exacustodian Păușescu ● Mihaela-Virginia Popescu

# PROSTAGLANDINELE

## *în biologie*



EDITURA ȘTIINȚIFICĂ ȘI ENCICLOPEDICĂ  
București — 1981



# CUPRINS

Capitolul I — INTRODUCERE . . . . .	11
Istoricul descoperirii prostaglandinelor . . . . .	12
Nomenclatura și structura chimică a prostaglandinelor . . . . .	14
Rolul prostaglandinelor în mediația chimică la nivel celular . . . . .	35
Proprietăți biologice majore ale prostaglandinelor . . . . .	52
Substanțe „prostaglandinomimetice” și substanțe în corelație . . . . .	56
Surse naturale de prostaglandine . . . . .	57
Capitolul II — METABOLISMUL PROTAGLANDINELOR . . . . .	60
Distribuția prostaglandinelor în țesuturi și umori . . . . .	61
Transportul prostaglandinelor prin membranele biologice . . . . .	65
Biosinteza prostaglandinelor . . . . .	71
Substraturi și precursori . . . . .	71
Surse de substraturi . . . . .	89
Sisteme enzimatică . . . . .	93
Sintetaza prostaglandinică . . . . .	94
Relația substrat — enzimă . . . . .	95
Alte enzime . . . . .	97
Activatori și inhibitori ai biosintezei prostaglandinelor . . . . .	102
Conversiuni chimice în procesul de biosinteză . . . . .	111
Eliberarea, degradarea și eliminarea prostaglandinelor . . . . .	113
Extragerea prostaglandinelor din circulație și particularități de captare tisulară . . . . .	115
Plămînu . . . . .	115
Ficatu . . . . .	122
Alte țesuturi . . . . .	123
Mecanisme biochimice de degradare . . . . .	124
Sisteme enzimatică . . . . .	128
Dehidrogenaza prostaglandinică (PGDH) . . . . .	128
Reductaza prostaglandinică (PGRED) . . . . .	131
Cataboliți urinari . . . . .	131

Particularități de catabolism și eliminare la mamifere de laborator și la om . . . . .	135
<b>Capitolul III — EFECTELE BIOLOGICE ALE PROSTAGLANDINELOR . . . . .</b>	<b>139</b>
Sistemul nervos central . . . . .	139
Efecte sedative și tranchilizante . . . . .	140
Efecte anticonvulsivante . . . . .	142
Efecte asupra căilor motorii . . . . .	144
Efecte asupra centrilor nervoși din trunchiul cerebral . . . . .	150
Sistemul nervos periferic . . . . .	157
Efecte asupra terminațiilor nervoase motorii și a joncțiunii neuromusculare . . . . .	157
Efecte asupra inervației vegetative . . . . .	158
Efecte asupra terminațiilor nervoase senzitive . . . . .	174
Sistemul cardiovascular . . . . .	176
Efecte asupra funcțiilor miocardului . . . . .	176
Efecte asupra vasomotricității . . . . .	181
Efecte asupra circulației coronariene . . . . .	186
Efecte asupra circulației pulmonare . . . . .	188
Acțiuni asupra circulației renale . . . . .	191
Influențe ionice și metabolice asupra răspunsului mușchilor netezi vascular la prostaglandine . . . . .	194
Rolul prostaglandinelor în mecanismul de închidere a canalului arterial . . . . .	203
Sistemul bronhopulmonar . . . . .	204
Efecte asupra mușchilor netezi traheobronșici . . . . .	204
Efecte asupra relației ventilație alveolară—perfuzie parialveolară . . . . .	207
Rinichiul și căile urinare extrarenale . . . . .	209
Efecte asupra diurezei apoase și sodate . . . . .	210
Efecte asupra relației renină-angiotensină . . . . .	216
Relația prostaglandine — kinine la nivel renal . . . . .	224
Efecte asupra vezicii urinare . . . . .	225
Sistemul gastrointestinal . . . . .	227
Efecte asupra funcției motorii gastrointestinale . . . . .	227
Efecte asupra funcției secretorii gastrice . . . . .	230
Interrelațiile dintre prostaglandine și hormoni glandulari . . . . .	235
Hormonii hipofizari . . . . .	235
Tirotropina și <i>releasing-hormone</i> -ul său . . . . .	236
Hormonul luteinizant . . . . .	236
Oxitocina . . . . .	238
Prolactina . . . . .	246



Somatotropina și somatostatinul . . . . .	247
Hormonul adrenocorticotrop . . . . .	248
Hormonii suprarenalieni . . . . .	250
Hormonii medulosuprarenalieni . . . . .	250
Hormonii corticosuprarenalieni . . . . .	252
Hormonii tiroidieni . . . . .	255
Hormonii pancreatici . . . . .	258
Hormonii sexuali . . . . .	258
Prostaglandinele în fiziologia reproducerii . . . . .	264
Prostaglandinele în reproducerea animalelor inferioare . . . . .	264
Prostaglandinele în reproducerea mamiferelor . . . . .	270
Ovulația . . . . .	270
Luteoliza . . . . .	274
Menstruația . . . . .	284
Fecundația . . . . .	285
Gestația . . . . .	288
Placenta . . . . .	294
Fătul . . . . .	296
Lichidul amniotic . . . . .	298
Sîngele matern . . . . .	299
Parturiția . . . . .	300
Efecte asupra elementelor figurate sanguine . . . . .	305
Eritrocitul . . . . .	305
Leucocitul . . . . .	309
Trombocitul . . . . .	310
Efecte metabolice . . . . .	315
Metabolismul lipidic . . . . .	315
Metabolismul glucidic . . . . .	320
Metabolismul proteic și nucleoproteic . . . . .	321
BIBLIOGRAFIE . . . . .	324
ÎN LOC DE ÎNCHEIERE . . . . .	401

## SIMBOLURI ȘI PRESCURTĂRI

- A — adrenaalină
- AA — acid arahidonic
- AAS — acid acetilsalicilic
- AC — adenil(at)ciclază
- ACh — acetilcolină
- ACTH — hormon adrenocorticotrop
- ADGL — acid (di)homo- $\gamma$ -linolenic
- ADH — hormon antidiuretic
- ADP — adenzindifosfat
- AET — acid eicosa-5,8,11,14-tetrainoic
- AG — acid gras
- AGE — acid gras esențial
- AGP — acid gras precursor
- AMP — adenzinmonofosfat
- AMPc — adenzinmonofosfat ciclic
- AT I — angiotensină I
- AT II — angiotensină II
- ATP — adenzintrifosfat
- CI<sub>50</sub> — concentrație de inhibiție medie
- CP — creatinfosfat
- CPK — creatinfosfokinază
- DAM — dialdehidă malonică
- DC — dicroism circular
- DE<sub>50</sub> — doză de eficiență medie
- DTNB — 5,5-ditio-bis-2(-nitrobenzoat)
- DTT — 1,4-ditiotreitol
- EDTA — etilendiaminotetraacetat
- FDE — fosfodiesterază
- FSH — *follicle stimulating hormone* (hormonul hipofizar stimulant al foliculului ovarian)
- GMPC — guanozinmonofosfat ciclic



GS<sup>+</sup> — glutation oxidat  
 GSH — glutation redus  
 HETE — acid 12-*L*-hidroxi-5,8,10,14-eicosatetraenoic  
 HHT — acid 12-hidroxi-8,10-heptadecanoic  
 5-HT — 5-hidroxitriptamină (serotonină)  
 HPETE — hidroperoxidul acidului 12-*L*-hidroxi-5,8,10,14-eicosatetraenoic  
 IESP — inhibitor endogen al sintetazei prostaglandinice  
 IM — indometacin  
 K<sub>d</sub> — constantă de disociație  
 K<sub>i</sub> — constantă de inhibiție enzimatică  
 LH — hormon luteinizant  
 LH-RH — *releasing hormone*-ul LH  
 MAO — monoaminoxidază  
 μg — microgram (10<sup>-3</sup> mg)  
 NA — noradrenalină  
 NAD<sup>+</sup>(H) — nicotinamidoadenindinucleotid oxidat (redus)  
 NADP<sup>+</sup>(H) — fosfat de nicotinamidoadenindinucleotid oxidat (redus)  
 NEM — N-etilmaleimidă  
 ng — nanogram (10<sup>-6</sup> mg)  
 PAH — p-aminohipurat  
 pg — picogram (10<sup>-9</sup> mg)  
 PGDH — dehidrogenază prostaglandinică  
 PGRED — reductază prostaglandinică  
 PHD — denumirea veche a tromboxanului B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>)  
 PHMB — p-hidroximercuribenzoat  
 PL — peroxid lipidic  
 PLS — *prostaglandin-like substances* (substanțe prostaglandinomimetice)  
 RCS — *rabbit aorta contracting substance*  
 receptor H<sub>1</sub> — receptor histaminic 1  
 receptor H<sub>2</sub> — receptor histaminic 2  
 RMN — rezonanță (para)magnetică nucleară  
 SH — grupări sulfhidrilice  
 TBG — globulină tiroxinofixatoare  
 TEA — tetraetilamoniu (ion)  
 TMS — tetrametilsilan  
 TRH — *releasing hormone*-ul TSH  
 TRIS — *tris*-hidroximetilaminometan  
 TSH — hormonul tireostimulant (tirotropină hipofizară)  
 TXA<sub>2</sub> — tromboxan A<sub>2</sub>  
 TXB<sub>2</sub> — tromboxan B<sub>2</sub>  
 XOD — xantinoxidază

Prescurtările privind prostaglandinele sînt menționate în secțiunea referitoare la structura și nomenclatura lor chimică.



## Capitolul I

### INTRODUCERE

Prostaglandinele — o revoluție în știință. Care anume condiții justifică această afirmație? În primul rând, aceea că, înainte de a fi un fapt concret, orice revoluție este o idee pe care o îmbrățișează foarte puțini oameni și pe care cei mai mulți o ignorează. Într-adevăr, de la semnalarea acestei clase de substanțe biologice active în 1930 și pînă la stabilirea caracteristicilor lor structurale și a unei tehnologii de producție a lor pe căi biosintetice (în cantități mici) în 1963, adică o perioadă de peste 30 de ani, ele nu au suscitât nici un interes în lumea științifică. În al doilea rând, ceea ce justifică afirmația de mai sus este faptul că, odată sesizat caracterul revoluționar al unei idei, ea capătă o deosebită forță de atracție, ceea ce este demonstrat, în cazul prostaglandinelor, de „explozia” pe care au produs-o aceste substanțe în literatura științifică din ultimii 10 ani. Astfel, în 1960—1961 au fost publicate numai 5 lucrări despre prostaglandine în toată lumea, pentru ca numărul lucrărilor cu acest subiect publicate în 1965 să ajungă la 58. În 1970 — la numai 7 ani după ce Bergström și colab. (171, 175, 176) au reușit să izoleze, să purifice și să analizeze sub aspect chimic cîteva dintre prostaglandine — au văzut lumina tiparului peste 1200 lucrări științifice despre prostaglandine (1279), iar în 1974 numărul lor a crescut la 2240 (94, 1371). În prezent, se publică în lume, în mod curent, aproximativ 9—10 lucrări despre prostaglandine pe zi (1277). Această literatură științifică foarte vastă a demonstrat că: 1. prostaglandinele realizează efecte biologice de o diversitate extraordinară; 2. în mod virtual, ele se află în toate țesuturile de mamifere și 3. ele fac parte dintre cele mai active substanțe biologice cunoscute, efectele lor biologice devenind evidente la concentrații extrem de mici ( $10^{-9}$



g/ml). Aceste constatări fac din prostaglandine o clasă de substanțe biologic active cu un potențial terapeutic considerabil, care ar putea impune schimbări fundamentale atât în conceptele noastre teoretice actuale privind anumite mecanisme de adaptare a organismului și anumite mecanisme patogene, cât și în terapia unei foarte largi serii de afecțiuni, începând cu vindecarea plăgilor, trecând prin hipertensiunea arterială și sfârșind cu cancerul. Din această cauză, prostaglandinele au devenit unul dintre cele mai fascinante domenii de cercetare științifică ale biologiei moderne. Aceasta este cea de-a treia condiție care justifică aserțiunea de început a lucrării de față.

Este neîndoiește că cercetările științifice actuale și viitoare efectuate cu scopul de a elucida rolul fiziologic al acestei clase unice de compuși biologici și de a dezvolta aplicațiile lor terapeutice, ca și cercetările actuale și viitoare care urmăresc sinteza unor compuși analogi cu acțiuni diversificate, ameliorate și controlabile vor amplifica și activitatea publicistică în acest domeniu. Până în prezent, prostaglandinele au și constituit subiectul unor numeroase lucrări de referință, mai mult sau mai puțin ample (94, 150, 161, 346, 386, 404, 484, 793, 795, 898, 1034, 1154, 1235, 1279, 1361, 1363, 1371, 1399, 1400, 1405, 1406, 1522, 1763, 1775), și al unor simpozioane internaționale (123, 151, 152, 174, 282, 432, 1404, 1431, 1600), iar din 1971 două publicații periodice internaționale („Prostaglandins” și „Research in Prostaglandins”) sînt destinate exclusiv cercetărilor științifice privind acești compuși biologici.

## Istoricul descoperirii prostaglandinelor

Termenul de prostaglandine este termenul trivial prin care von Euler (1768—1770) a desemnat în 1935—1936 acest nou grup de compuși biologic activi, termenul fiind inspirat de descoperirea lor în extracte de prostată și în conținutul veziculelor seminale de berbec. Descoperirea prostaglandinelor i s-a atribuit lui von Euler nu atât pentru faptul de a fi fost primul cercetător care a descris efectele „specifice” ale acestor extracte (1767—1769, 1771, 1772,



1776), cît pentru faptul că el a sesizat pentru prima dată că aceste efecte se datoresc unor substanțe noi, care pînă în 1936 nu au avut o identitate. El a arătat că principiul activ din aceste extracte este de natură lipidică (1769, 1770). Este însă de menționat că, în privința descoperirii prostaglandinelor, von Euler rămîne creditorul unor cercetători care l-au precedat, ca Jappelli și Scafa (838) și Battez și Boulet (119) sau contemporani cu el, și anume Kurzrok și colab. (349, 996) și Goldblatt (587, 588), care au evidențiat, de asemenea, aceste efecte (efectul hipopresor arterial *in vivo*\* și efectul stimulator *in vitro* asupra mușchiului neted intestinal și uterin).

Datorită concentrațiilor extrem de mici ale prostaglandinelor în țesuturi, instabilității lor chimice, dificultății de izolare din țesuturi și umori și dificultății de sistematizare a efectelor lor biologice, aceste substanțe au fost, pur și simplu, ignorate mai bine de trei decenii. Abia în 1960, Bergström și Sjövall (175, 176) au reușit să izoleze din extractul de prostată de berbec prostaglandinele F și E, iar această reușită a constituit momentul de relansare a problemei prostaglandinelor în cercurile științifice internaționale. Izolarea și separarea acestor prostaglandine au fost posibile datorită diferențelor lor de solvabilitate în eter și tampon fosfat: prostaglandinele E (PGE) sînt solubile în eter, în timp ce prostaglandinele F (PGF) sînt solubile în tampon fosfat. Ele au fost identificate ca fiind acizi grași analogi ai unui acid gras cu 20 atomi de carbon, căruia, prin analogie cu numele prostaglandinelor, i s-a dat denumirea de acid prostanoic. În următorii trei ani, Bergström și colab. (165, 170, 171) și Samuelsson (1485) au stabilit că atît PGE, cît și PGF constituie, de fapt, grupe distincte în clasa acestor compuși și au definit structurile chimice ale  $PGE_1$ ,  $PGF_{1\alpha}$  și  $PGF_{1\beta}$ . Din acest moment, a devenit posibilă sinteza lor în laborator (358, 1368), au devenit disponibile cantități din ce în ce mai mari de prostaglandine și, astfel, s-au acumulat de la an la an din ce în ce mai numeroase date privind rolul lor fiziologic și fiziopatologic, precum și biochimia, farmacologia și sinteza lor chimică.

---

\*Jappelli și Scafa (838) au raportat că administrarea intravenoasă la cîine a unor extracte de prostată de taur sau de cîine produce o creștere a presiunii sanguine, și nu o scădere a ei.



## Nomenclatura și structura chimică a prostaglandinelor

Toate prostaglandinele derivă din acidul prostanoic (fig. 1) și sînt acizi grași nesaturați cu 20 atomi de carbon, dispuși într-un inel ciclopentanic cu două lanțuri laterale, unul carboxilic și celălalt alchilic. Din punct de vedere chimic, diversele molecule de prostaglandine se deosebesc între ele prin numărul și tipul funcțiilor oxigen și prin numărul de duble legături atît în lanțurile laterale, cît și în inelul ciclopentanic. Pînă acum au fost izolate cel puțin 14 prostaglandine ( $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGE}_3$ ,  $\text{PGA}_1$ ,  $\text{PGA}_2$ ,  $\text{PGB}_1$ ,  $\text{PGB}_2$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{3\alpha}$ ,  $19\text{-OH-PGA}_1$ ,  $19\text{-OH-PGA}_2$ ,  $19\text{-OH-PGB}_1$ ,  $19\text{-OH-PGB}_2$ ), care au fost repartizate în șase serii (potrivit funcțiilor chimice din jumătatea ciclopentanică a structurii lor), desemnate cu literele E, A, B, F, C și D (149, 793, 795, 1154, 1235, 1369, 1491). La aceste prostaglandine „naturale” sau „primare” (793, 795) s-au adăugat între timp alte prostaglandine produse prin sinteză chimică.

Seria  $\text{PGE}$  este caracterizată printr-o grupare carbonil la  $\text{C}_6$  și grupări hidroxil la  $\text{C}_{11}$  și  $\text{C}_{15}$ , iar seria  $\text{PGF}$  prin grupări hidroxil la  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{11}$  și  $\text{C}_{15}$ . Compușii din seria  $\text{PGA}$  sînt  $\Delta^{10,11}$ -analogi obținuți prin eliminarea  $\text{H}_2\text{O}$  din  $\text{PGE}$ , în timp ce cei din seriile  $\text{PGB}$  și  $\text{PGC}$  reprezintă  $\Delta^{8,12}$ -izomeri și, respectiv,  $\Delta^{11,12}$ -izomeri ai celor din seria  $\text{PGA}$  (fig. 2). Cifra care însoțește litera de serie indică numărul de duble legături din lanțurile laterale. De exemplu,  $\text{PGE}_1$  are o dublă legătură în poziția *trans*  $\text{C}_{13}\text{—C}_{14}$ , iar  $\text{PGE}_2$  are, în plus, o a doua dublă legătură în poziția *cis*  $\text{C}_5\text{—C}_6$ , pe cînd  $\text{PGE}_3$  are, în plus, o a treia dublă legătură în poziția *cis*  $\text{C}_{17}\text{—C}_{18}$ . Însemnele  $\alpha$  și  $\beta$  în nomenclatura prescurtată desemnează configurația substituentului de la  $\text{C}_9$  în jumă-

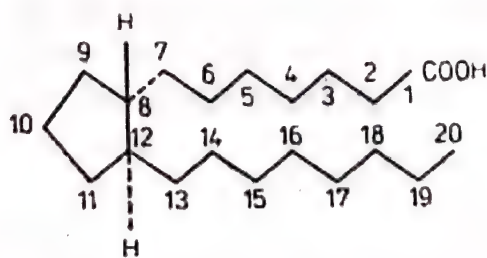


Fig. 1. Acidul prostanoic.

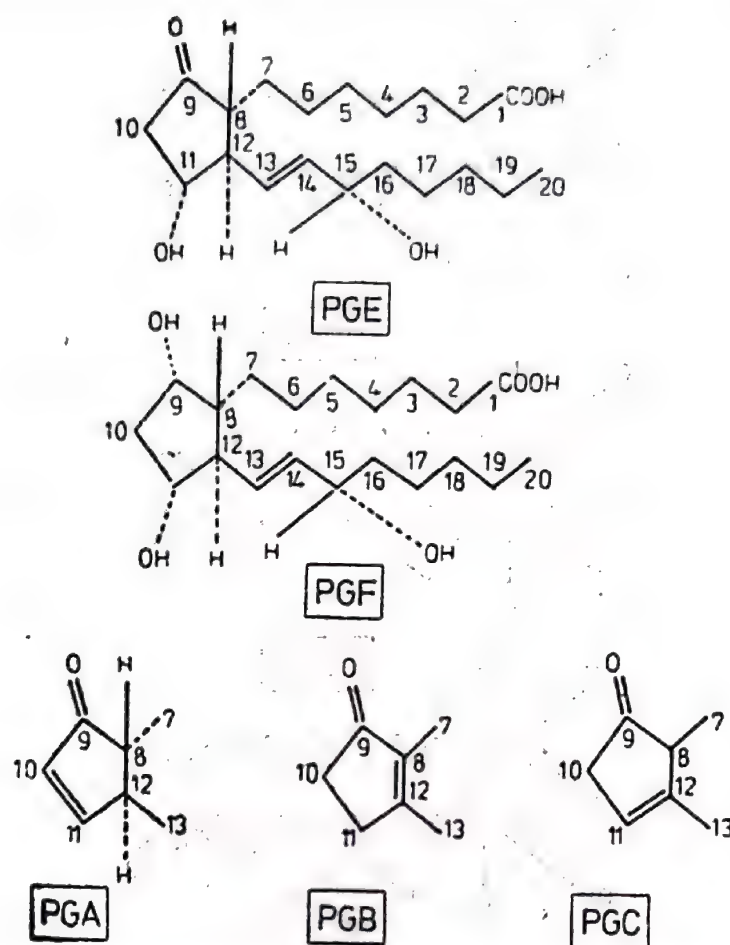


Fig. 2. Diferențele esențiale de structură chimică între PGE, PGF, PGA, PGB și PGC.

tatea ciclopentanică, cu aceeași semnificație pe care o au aceste însemne în nomenclatura steroizilor:  $\alpha$  = în jos și  $\beta$  = în sus. Astfel,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , o prostaglandină care se produce în condiții naturale, are un  $\alpha$ -hidroxil la  $\text{C}_9$ , realizând un sistem diol *cis* la  $\text{C}_9$  și  $\text{C}_{11}$  (fig. 3), în timp ce  $\text{PGF}_{2\beta}$ , o prostaglandină care nu se produce în condiții naturale, are un  $\beta$ -hidroxil la  $\text{C}_9$ , realizând un sistem diol *trans* la  $\text{C}_9$  și  $\text{C}_{11}$ . Toate prostaglandinele naturale sînt hidroxilate în poziția  $\text{C}_{15}$  și conțin o dublă legătură *trans* la  $\text{C}_{13}-\text{C}_{14}$ . În moleculele acestor prostaglandine, gruparea hidroxil de la  $\text{C}_{15}$  se află într-o configurație S, acest fapt fiind figurat convențional în formele respective printr-o linie întreruptă sau punctată, menită să indice o configurație de tip  $\alpha$  (1279).

Dat fiind că în ultimul deceniu s-au acumulat numeroase date care atestă producerea unor variații dramatice în acțiunile biologice ale prostaglandinelor în funcție de modificările conformaționale ale moleculelor lor, Andersen (47)



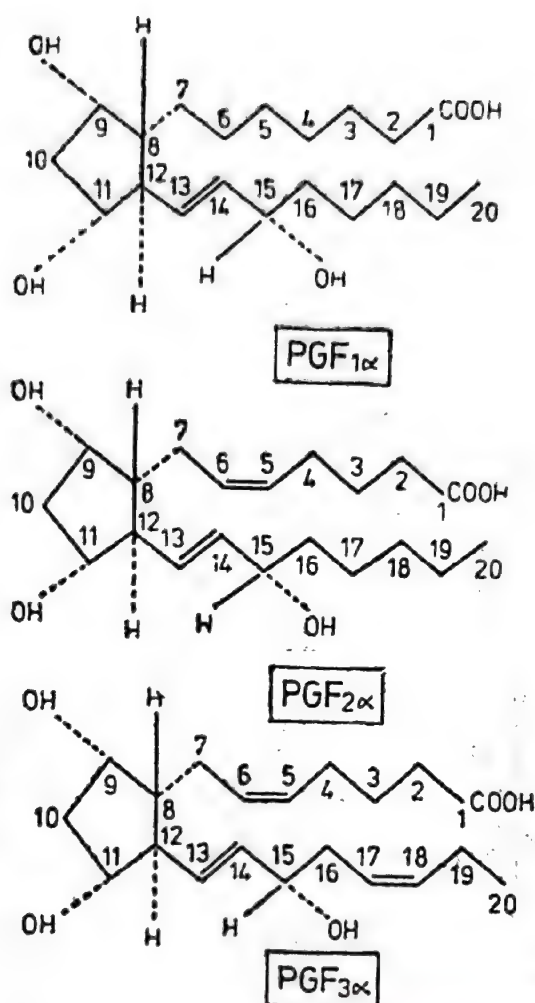


Fig. 3. Prostaglandinele naturale din seria F.

a propus un sistem de nomenclatură a prostaglandinelor care se bazează pe configurația lor stereochemică. Potrivit acestei nomenclaturi, configurațiile pozițiilor C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub> și C<sub>15</sub> din moleculele prostaglandinelor sînt desemnate, între paranteze, prin  $\alpha$  sau  $\beta$ , scrise în dreapta literei de serie, indicînd astfel gradul de nesaturație a tipului respectiv de prostaglandină. Cînd nu este necesară nici o indicație de conformație moleculară, însemnele propuse în această nomenclatură sînt K pentru oxo-,  $\Delta$ - pentru dubla legătură și — pentru lipsa de substituent. În compușii 9-oxo-, E, A sau B înlocuiesc pe K. Prostaglandinele cu orientare *cis* a lanțurilor laterale sînt desemnate cu prefixul *izo-* la expresia prescurtată a epimerului C<sub>8</sub>. Formele antipodice și racemice sînt desemnate prin prefixele *ent-* și, respectiv, *rac-*. Tabelul 1 cuprinde numele chimice corecte ale unor prostaglandine mai importante, precum și prescurtările lor în

Tabelul 1. Denumirile chimice ale unor prostaglandine și prescurtările lor în diferite sisteme de nomenclatură [după Horton (795), Änggård și Samuelsson (75) și Samuelsson (1486)]

Denumiri triviale	Prescurtări în nomenclatura lui Bergström	Denumiri chimice*	Prescurtări în nomenclatura lui Andersen
Prostaglandină E <sub>1</sub>	PGE <sub>1</sub>	Acid 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -dihidroxi-9-oxo-13- <i>trans</i> -protenoic	PG(E $\alpha\alpha$ ) <sub>1</sub>
Prostaglandină E <sub>2</sub>	PGE <sub>2</sub>	Acid 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -dihidroxi-9-oxo-5- <i>cis</i> -13- <i>trans</i> -prostadienoic	PG(E $\alpha\alpha$ ) <sub>2</sub>
Prostaglandină E <sub>3</sub>	PGE <sub>3</sub>	Acid 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -dihidroxi-9-oxo-5, 13, 17-prostatrienoic	PG(E $\alpha\alpha$ ) <sub>3</sub>
Prostaglandină F <sub>1<math>\alpha</math></sub>	PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub>	Acid 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -trihidroxi-13- <i>trans</i> -protenoic	PG( $\alpha\alpha\alpha$ ) <sub>1</sub>
Prostaglandină F <sub>1<math>\beta</math></sub>	PGF <sub>1<math>\beta</math></sub>	Acid 9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -trihidroxi-13- <i>trans</i> -protenoic	PG( $\beta\alpha\alpha$ ) <sub>1</sub>
Prostaglandină F <sub>2<math>\alpha</math></sub>	PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub>	Acid 9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -trihidroxi-5- <i>cis</i> -13- <i>trans</i> -prostadienoic	PG( $\alpha\alpha\alpha$ ) <sub>2</sub>
Prostaglandină F <sub>3<math>\alpha</math></sub>	PGF <sub>3<math>\alpha</math></sub>	Acid 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -trihidroxi-5, 13, 17-prostatrienoic	PG( $\alpha\alpha\alpha$ ) <sub>3</sub>
Prostaglandină A <sub>1</sub>	PGA <sub>1</sub>	Acid 15 $\alpha$ -hidroxi-9-oxo-10, 13- <i>trans</i> -prostadienoic	PG(A $\Delta$ $\alpha$ ) <sub>1</sub>
Prostaglandină B <sub>1</sub>	PGB <sub>1</sub>	Acid 15 $\alpha$ -hidroxi-9-oxo-8(12), 13- <i>trans</i> -prostadienoic	PG(B- $\alpha$ ) <sub>1</sub>

\*Prostaglandinele pot fi desemnate chimic și prin denumiri neesențiale modificate, cum sînt: PGE<sub>1</sub>, acid 11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-9-cetoprost-13-enoic; PGE<sub>2</sub>, acid 11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-9-cetoprost-5, 13-dienoic; PGE<sub>3</sub>, acid 11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-9-cetoprost-5, 13, 17-trienoic; PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  (denumiri anterioare, PGF<sub>1</sub> sau PGF<sub>1-1</sub>), acid 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxiprost-13-enoic; PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  (denumirea anterioară, PGF<sub>1-2</sub>), acid 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxiprost-5, 13-dienoic; PGF<sub>3 $\alpha$</sub> , acid 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxiprost-5, 13, 17-trienoic; PGF<sub>1 $\beta$</sub>  (denumiri anterioare, PGF<sub>2</sub> sau PGF<sub>2-1</sub>), acid 9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxiprost-13-enoic; PGF<sub>2 $\beta$</sub>  (denumire anterioară, PGF<sub>2-2</sub>), acid 9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxiprost-5, 13-dienoic (75, 1486).



sistemele de nomenclatură prezentate mai sus. Cum utilizarea nomenclaturii chimice ar fi foarte dificilă și incomodă, așa cum se poate constata din tabelul 1, în literatura privitoare la prostaglandine se face apel la nomenclatura chimică numai în împrejurări în care nu poate fi folosită nomenclatura lui Bergström (171, 175, 176) sau aceea a lui Andersen (47) fără a risca unele confuzii (cum se întâmplă, de exemplu, în lucrări privind sinteza chimică a prostaglandinelor).

Trebuie subliniat însă, că, spre deosebire de cele mai multe substanțe naturale cu o activitate biologică intensivă și extensivă (catecolaminele, indolalchilaminele, acetilcolina, histamina), moleculele de prostaglandine nu prezintă un schelet bine definit din punct de vedere spațial, care să permită cercetătorului o observare și o manipulare fără dificultăți, ci ele prezintă mai curînd o structură *apriori* mobilă, în care mai mulți centri chirali pot adopta orientări spațiale și interrelații foarte diferite. Prostaglandinele manifestă nu numai o notabilă lipsă de specificitate tisulară, ci se caracterizează și prin necesități stricte stere structurale pentru anumite acțiuni biologice specifice și pentru adaptarea substratului la enzimele care le metabolizează (49–51, 1053).

Ipoteza de lucru inițială în cercetările de stereo chimie a prostaglandinelor a fost aceea că moleculele lor (cel puțin acelea ale PGE și PGF, care prezintă o puternică acțiune de inducere a contracției musculaturii netede) au forma literei U sau, mai plastic, forma unui ac de păr și că între cele două lanțuri laterale există relații strînse și specifice. Conformația de ac de păr a acestor molecule a fost sugerată pentru prima dată de rezultatele calculelor de dinamică moleculară efectuate de Rabinowitz și colab. (1396) pentru PGE<sub>1</sub>. [Aceste rezultate confirmau pe acelea, raportate mai înainte (4, 1269), pentru un derivat al PGF<sub>1β</sub> sub formă cristalină (tri-*p*-bromobenzoatul esterului metilic al PGF<sub>1β</sub>) și sugerau că aceste două molecule au o morfologie similară. La aceleași concluzii au ajuns și Hoyland și Kier (810), aplicînd teoria orbitalilor moleculari a lui Hückel (variantea *extended Hückel MO theory*).] Una dintre observațiile care au condus la ideea conformației de ac de păr a moleculelor de prostaglandine, ca ipoteză de lucru pentru studiul relației structură-funcție, a fost neobișnuita acțiune a ent-11, 15-epi-PGE<sub>1</sub> (48, 1407) și a analogului *bis* corespunzător, nesaturat (49, 50) asupra contractilității mușchilor ne-





tezi, care prezintă o sensibilitate crescută la prostaglandinele din seria F (51), sugerînd că, de fapt, ent-11,15-epi-PGE<sub>2</sub> sînt prostaglandine de tip F. Toate aceste considerații teoretice au stimulat numeroase studii de verificare experimentală.

Structura chimică și conformația moleculară a prostaglandinelor au fost verificate în numeroase lucrări de cristalografie prin folosirea tehnicilor bazate pe difracția razelor X (4, 442, 449, 470, 471, 810 1396, 1606) și, de asemenea, prin analiza spectrelor de rezonanță magnetică nucleară (365, 1728, 1729), iar configurația lor electronică a fost stabilită prin studii de mecanică cuantică moleculară (1470). Rezultatele studiilor de conformație moleculară privind opt molecule diverse de prostaglandine constituie subiectul unor lucrări de referință recente ale lui De Titta și colab. (431, 432).

Interacțiunile lanț-lanț și conformația jumătății ciclopentanice a moleculelor de prostaglandine sînt socotite ca forțele intramoleculare principale care guvernează conformația generală a acestora și controlează pozițiile relative ale porțiunilor moleculare funcționale (449, 810, 1398). De asemenea, distanțele intramoleculare oxigen-oxigen (O—O) sînt considerate a fi foarte importante pentru diversele molecule de prostaglandine, ele condiționînd cuplajul acestor molecule cu receptorii prostaglandinici celulari. De exemplu, Duax și Edmonds (449) au găsit că distanța O—O între O<sub>9</sub> și gruparea carbonil din poziția C<sub>1</sub> este de 10,5 Å atît în molecula de PGA<sub>1</sub>, cît și în cea de PGF<sub>1β</sub>, valoare care este aproximativ egală cu aceea raportată de Hoyland și Kier (810) pentru aceeași distanță în moleculele conformerilor de PGE<sub>1</sub> și identică aceleia raportate pentru distanța O—O din moleculele 3,20-cetosteroizilor activi. În cazul PGA<sub>1</sub>, care s-a dovedit a avea efecte antihipertensive evidente la bolnavii cu hipertensiune arterială esențială prin acțiune directă vasodilatatoare la nivelul arteriolelor periferice, fără a influența în vreun fel performanța cardiacă (1041, 1819), interacțiunea O—O între grupările hidroxil din pozițiile C<sub>11</sub> și C<sub>15</sub> nu este posibilă, așa cum se întîmplă în molecula de PGE<sub>1</sub>, care are, de asemenea, acțiune vasodilatatoare periferică și antihipertensivă (1235), ceea ce demonstrează că acest parametru nu poate fi corelat cu această acțiune biologică. Interacțiunea O—O între gruparea hidroxil din poziția C<sub>11</sub> și gruparea carbonil din poziția



$C_1$  este, sub aspect geometric, favorabilă în molecula de  $\text{PGF}_{1\beta}$ , biologic inactivă, la 10,38 Å, dar este extrem de nefavorabilă în molecula de  $\text{PGA}_1$ , biologic activă, dat fiind că unghiul intervectorial este mai mare de  $90^\circ$  și interceptează o mare parte din porțiunea hidrofobă a moleculei (fig. 4). Cauza majoră a variațiilor conformaționale în moleculele de prostaglandine pare a fi modificarea chi-

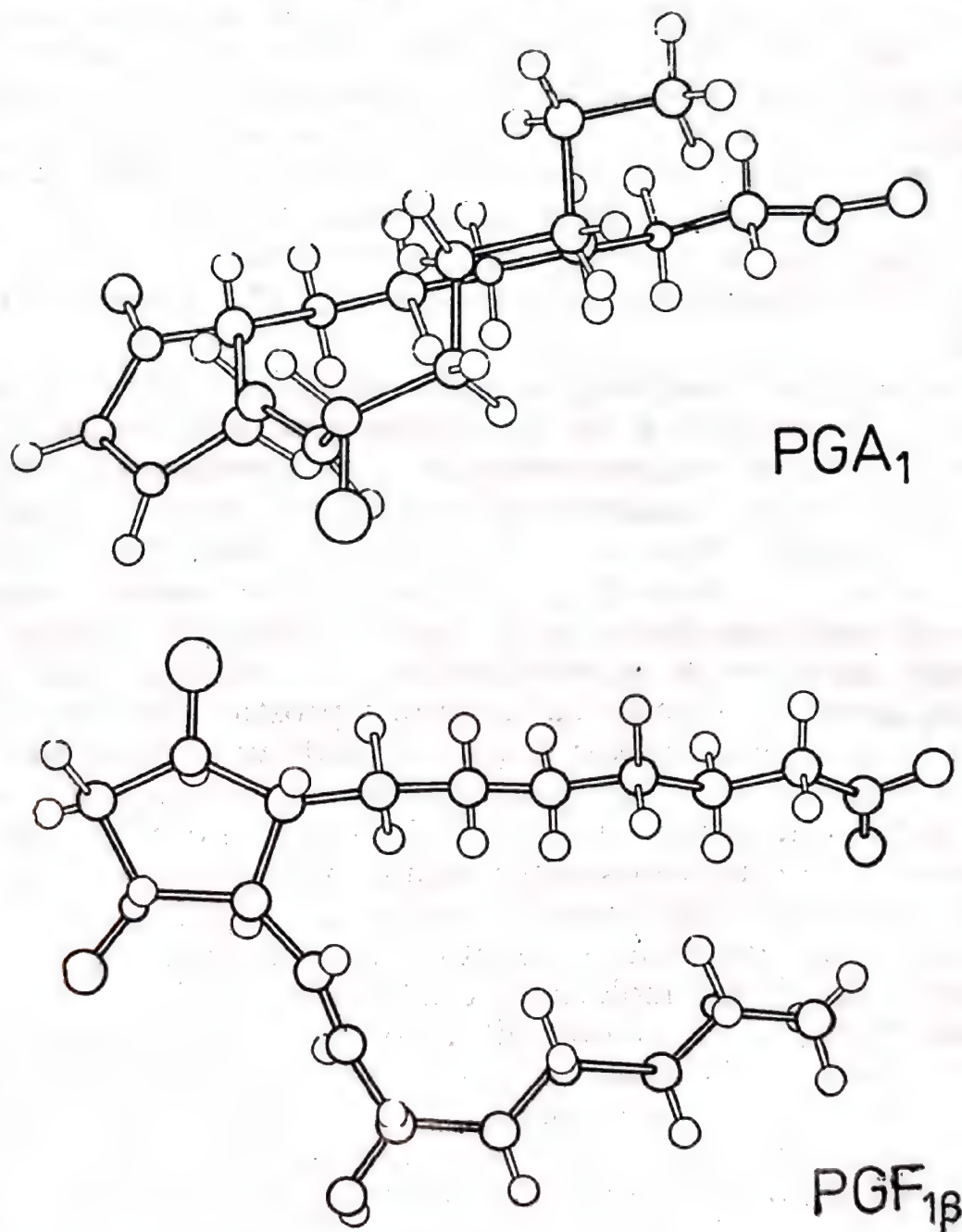


Fig. 4. Comparația conformațiilor moleculare, determinate cristalografic, ale  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGF}_{1\beta}$ . Moleculele sînt privite paralel cu planul lanțurilor lor carboxilice pentru a evidenția diferențele de orientare a lanțurilor laterale și interacțiunile dintre acestea. În această imagine se vede că lanțul lateral alchilic al  $\text{PGA}_1$  se rotește în jurul lanțului lateral carboxilic [după Duax și Edmonds (449)].



mică a grupării ciclopentanice. Un exemplu în acest sens este constituit de  $\text{PGA}_1$ , care, din cauza oxidării în poziția  $\text{C}_9$  și a dehidratării în poziția  $\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$ , are, spre deosebire de alte prostaglandine ( $\text{PGE}_2$  sau  $\text{PGF}_{1\beta}$ ), un inel ciclopentanic mai aplatizat, ceea ce face ca unghiurile de torsiune ale lanțurilor sale laterale la locul de joncțiune cu inelul ciclopentanic să se plaseze în afara limitelor de variație de  $\pm 15^\circ$  (comune în cazul celor din urmă prostaglandine) și să difere de acestea cu  $31^\circ$  în segmentul molecular  $\text{C}_6-\text{C}_7-\text{C}_8-\text{C}_{12}$  și cu  $45^\circ$  în segmentul molecular  $\text{C}_7-\text{C}_8-\text{C}_{12}-\text{C}_{13}$  (tabelul 2). Prin această modificare conformațională a inelului ciclopentanic, lanțurile laterale ale moleculei de  $\text{PGA}_1$  au o orientare diferențiată, care face ca, în urma rotației gradate a lanțului lateral carboxilic în jurul segmentului  $\text{C}_7-\text{C}_8$ , acesta să se plaseze sub nivelul lanțului lateral alchilic (fig. 4). Lanțurile laterale ale  $\text{PGA}_1$  prezintă o rotire elicoidală similară aceleia care a fost descrisă pentru 1,3-digliceridă și acidul 11-bromoundecanoic (819). În fig. 5 poate

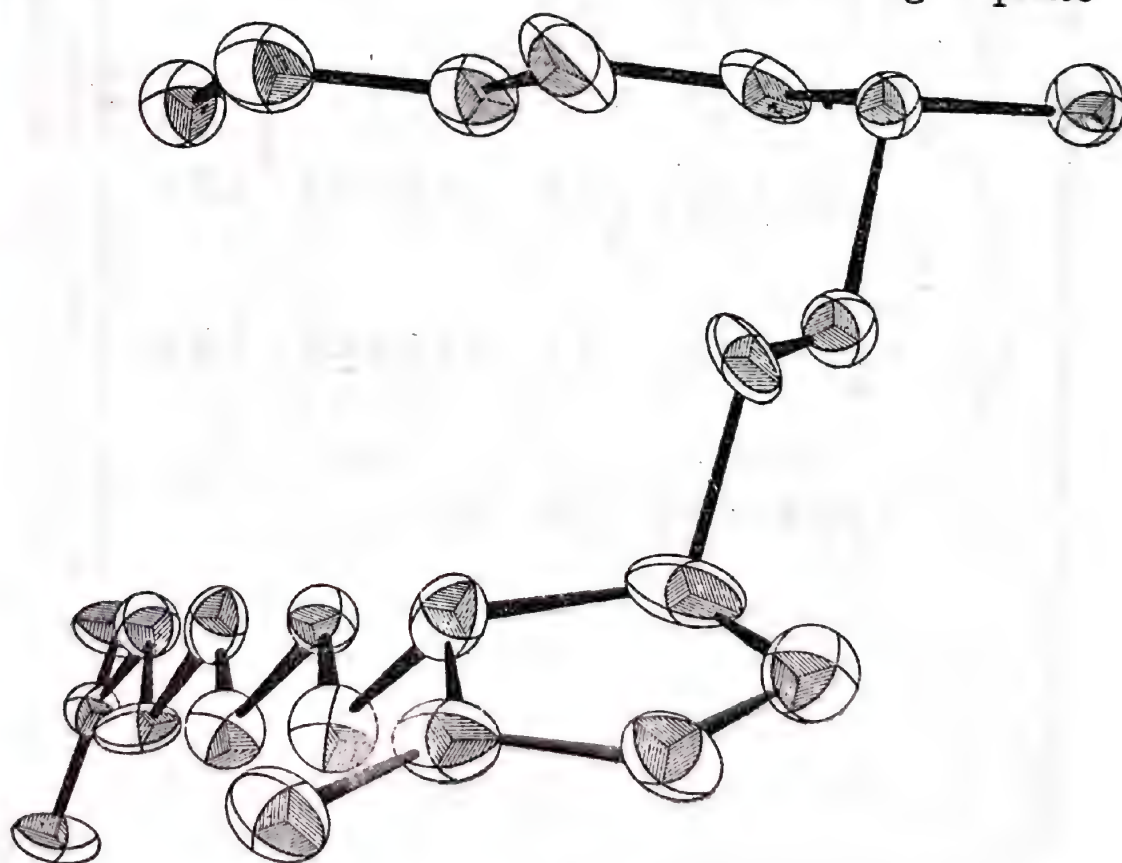


Fig. 5. Conformația moleculară a  $\text{PGA}_1$ , determinată cristalografic. Molecula este privită de-a lungul axului  $\text{O}_9-\text{O}_{1a}$ . Înclinația calculată a lanțului lateral  $\text{C}_1-\text{C}_8$ , aproape plan, este de aproximativ  $158^\circ$  [după Edmonds și Duax (471)].

Tabelul 2. Unghiurile de torsiune<sup>a</sup> (în grade) în moleculele de PGA<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> și PGF<sub>1β</sub> [după Edmonds și colab. (449, 470, 471)].

Segment molecular	PGA <sub>1</sub>	PGE <sub>2</sub>	PGF <sub>1β</sub>	Segment molecular	PGA <sub>1</sub>	PGE <sub>2</sub>	PGF <sub>1β</sub>
Lanțuri laterale <sup>b</sup>							
O <sub>1a</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	0	9	-24	C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub> -O <sub>15</sub>	129	128	132
O <sub>1b</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	-176	-169	169	C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub>	-113	-112	-111
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	174	-175	173	C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub> -C <sub>17</sub>	72	56	69
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	-178	-177	178	O <sub>15</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub> -C <sub>17</sub>	-172	62	-173
C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	178	-101	173	C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub> -C <sub>17</sub> -C <sub>18</sub>	-166	-174	180
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	179	5	173	C <sub>16</sub> -C <sub>17</sub> -C <sub>18</sub> -C <sub>19</sub>	-179	178	-175
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	179	-128	170	C <sub>17</sub> -C <sub>18</sub> -C <sub>19</sub> -C <sub>20</sub>	-176	178	-180
C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>	174	-178	-175				
Inel - Lanț <sup>c</sup>							
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	175	60	145	C <sub>8</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>	-132	-125	-133
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>12</sub>	-67	63	-98	C <sub>11</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>	113	114	116
Inel - Funcț <sup>d</sup>							
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	132	143	163	O <sub>11</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>9</sub>		-152	-130
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -O <sub>9</sub>	-49	-34	-74	O <sub>11</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>8</sub>		159	154
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub>	-129	-160	-175	O <sub>11</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>		-74	-85
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>	171	71	72	C <sub>13</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	-127	-158	-161
O <sub>9</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	174	-173	-132	C <sub>13</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>10</sub>	-125	164	162
O <sub>9</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>12</sub>	-173	-164	160				
Inel <sup>e</sup>							
C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	-7	9	-12	C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	-6	-30	-47
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	3	-28	-19	C <sub>12</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	8	14	37
C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>8</sub>	3	36	41				

<sup>a</sup>Unghiul de torsiune este considerat în conformitate cu definiția lui Cahn și colab. (280). <sup>b</sup>Toți atomii se află în lanțurile laterale. <sup>c</sup>Doi atomi se află în lanțurile laterale și doi în inelul ciclopentanic. <sup>d</sup>Trei atomi se află în inelul ciclopentanic, unul fiind extern sau doi dintre atomii săi externi sînt separați de doi atomi din inelul ciclopentanic. <sup>e</sup>Torsiune de tip „gauche”.



fi observată înclinația lanțului lateral  $C_1-C_8$  al moleculei de  $PGA_1$ .

Din tabelul 2 se poate constata, de asemenea, că lanțurile laterale ale moleculei de  $PGE_2$  prezintă o flexibilitate importantă, ceea ce este un fapt foarte interesant. În cazul acestei molecule, cele mai semnificative unghiuri de torziune se constituie în jurul segmentelor moleculare  $C_7-C_8$  și  $C_{15}-C_{16}$  (interacțiuni  $C-C$  de tip *gauche*) și în jurul segmentelor  $C_4-C_5$  și  $C_6-C_7$  (interacțiuni carbon-hidrogen eclipsate). Singura explicație a acestor interacțiuni, avansată în prezent, este aceea a necesității de conjugare a tipului de rețea moleculară a acestei prostaglandine cu tipul de legături de hidrogen. Ceea ce se pierde, ca energie, prin torziune de tip *gauche*, se recâștigă (și chiar se amplifică) printr-o densificare a rețelei moleculare și printr-o mai eficientă folosire a tuturor porțiunilor funcționale disponibile într-o rețea tridimensională de legături de hidrogen (470, 471). Ipoteza unei posibile cuplări cu receptorul celular prin funcția carboxil din poziția  $C_1$  și funcția oxigen din poziția  $C_9$  (810) este încă necontroversată pentru  $PGE_2$ . Distanța  $O-O$  între aceste funcții este de numai 8,6 Å, adică este mult mai scurtă decât aceeași distanță în moleculele de  $PGA_1$  și  $PGF_{1\beta}$  (470). Modificarea acestei distanțe în molecula de  $PGE_2$  este determinată de modificări conformaționale importante în lanțul lateral  $C_1-C_8$  și are ca rezultat o dispoziție mai favorabilă, spre perimetrul moleculei, a funcțiilor oxigen hidrofilice (fig. 6 și fig. 7). Dintre acestea, gruparea hidroxil din poziția  $C_{11}$  pare a fi foarte reactivă, putînd funcționa atît ca acceptor, cît și ca donor de electroni. În general, este posibil ca aspectul conformațional al lanțurilor laterale ale moleculei de  $PGE_2$  și relațiile lor mutuale să fie dominate, în stare solidă, cristalină, de energetica structurii moleculare în totalitate și a legăturilor de hidrogen, mai curînd decît de energia rezultată din interacțiuni între lanțurile laterale înseși (470). Datele recente ale lui Spek (1606) referitoare la conformația moleculei de  $PGE_1$  conduc la o concluzie oarecum similară, și anume că cele mai mari diferențe conformaționale între prostaglandine, chiar între prostaglandine din aceeași serie, se găsesc la nivelul inelului ciclopentanic, care, ca urmare a remarcabilei sale deformabilități, pare a determina atît configurația fiecărui lanț lateral în parte, cît și relațiile conformaționale dintre ele. Această concluzie este cu atît

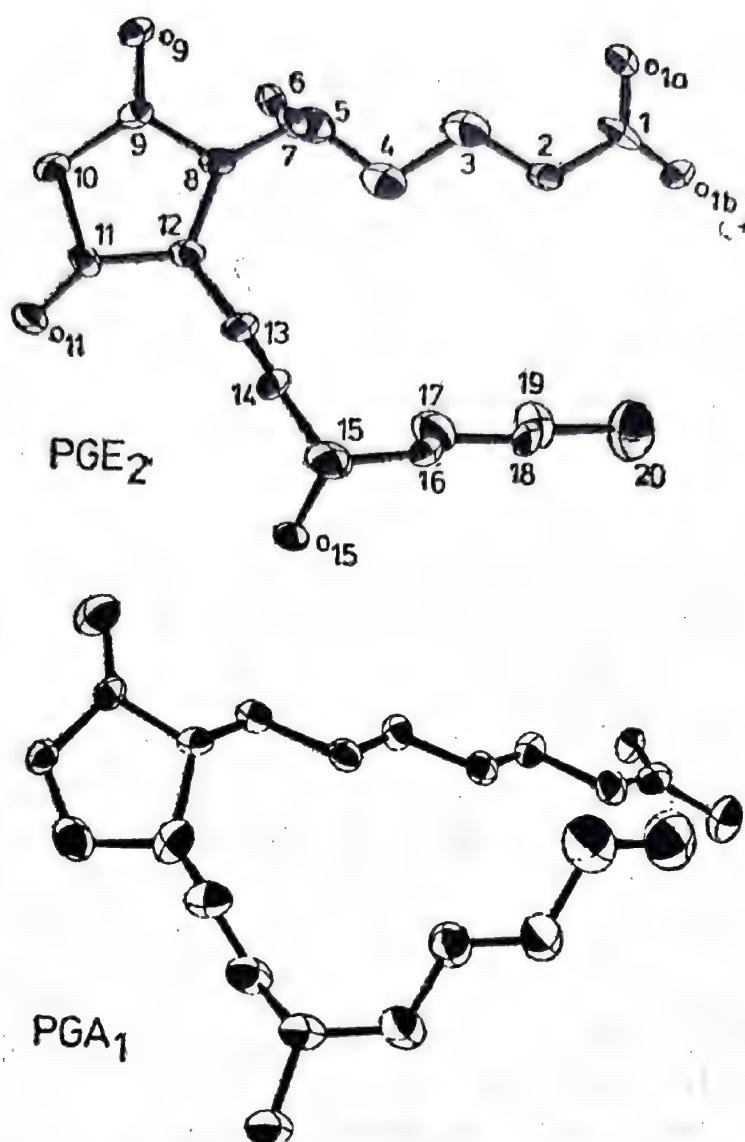


Fig. 6. Comparația conformațiilor moleculare ale PGA<sub>1</sub> și PGE<sub>2</sub> (determinare cristalografică). Structurile moleculare ale acestor prostaglandine sînt privite direct de deasupra inelelor ciclopentanice [după Edmonds și Duax (470)].

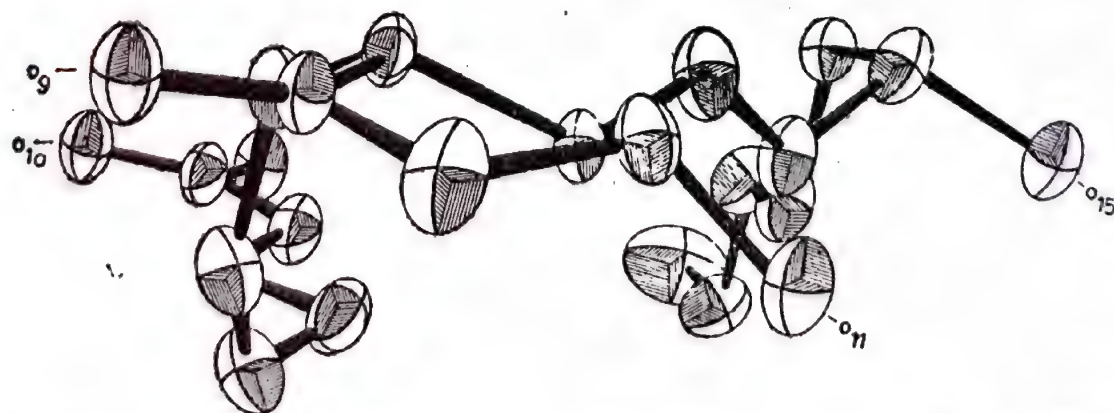


Fig. 7. Conformația moleculară, determinată cristalografic, a PGE<sub>2</sub>. Molecula este privită aproximativ de-a lungul axului O<sub>9</sub>—O<sub>10</sub>, această incidență evidențiind pozițiile funcțiilor oxigen de-a lungul perimetrului moleculei [după Edmonds și Duax (471)].



mai interesantă, cu cât  $\text{PGE}_1$  s-a dovedit a prezenta două molecule, independente din punct de vedere cristalografic, și anume  $\text{PGE}_1\text{—A}$  și  $\text{PGE}_1\text{—B}$ , între care există doar diferențe conformaționale de detaliu, condiționate, în special, de legăturile de hidrogen din inelul ciclopentanic. Deși observațiile prezentate mai sus nu pot da o indicație directă asupra particularităților de activitate biologică ale  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$ , ele confirmă marea flexibilitate a moleculelor lor, ceea ce constituie un element de bază important pentru investigații viitoare privind elucidarea relației structură-funcție în cazul prostaglandinelor, o problemă pe care extraordinara variabilitate biofuncțională a acestei clase de substanțe (48, 174, 303, 373, 404, 793, 795, 1279, 1280, 1399, 1404, 1407, 1550, 1775) o face pe cât de dificilă, pe atât de imperioasă.

Studii recente de spectroscopie în ultraviolet a prostaglandinelor, efectuate cu scopul de a stabili geometria moleculelor lor, au descris posibilitățile disimetriei moleculare locale de a induce efecte de dicroism circular (DC) Cotton în tranziții olefinice (49, 50, 1053), demonstrând pentru  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și câteva din moleculele sale epimerice, inclusiv 15-epi- $\text{PGF}_{1\alpha}$ , că: 1. dispoziția chirală a legăturii C-O alilice este responsabilă într-o măsură redusă de apariția benzii de energie pozitivă joasă în spectrul DC, 2. sensul efectului Cotton (pozitiv sau negativ) este determinat de configurația absolută a lui  $\text{C}_{15}$  și 3. lanțul colateral complet  $\alpha$  nu este esențial în determinarea acestui caracter stereostuctural. Totuși, unele studii privind seria *bis*-nesaturată a  $\text{PGF}$  (1053) au furnizat argumente destul de clare pentru o strînsă proximitate spațială a catenelor laterale ale acestor prostaglandine. Spectrul DC al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în etanol (95%) s-a dovedit a fi, în contrast cu spectrele DC ale diastomerilor mai puțin activi din punct de vedere biologic (11-epi- $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\beta}$ ), nu rezultatul aditional, adică suma spectrelor DC ale  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și 13,14-dihidro- $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ci, mai mult, un cuplet DC [cupletele DC fiind produse de cuplaje transpațiale de momente de tranziție, ceea ce în terminologie anglosaxonă se denumește prin *through-space coupling of transition moments* (699)]. Pentru o evaluare corectă a semnificației acestei observații, trebuie însă menționat că orice substanță olefinică, orice alchenă (prostaglandinele au caracter de alchenă) prezintă un număr de momente de tranziție cu orientare necunoscută față de planul nodal, care se pot

cupla și că nu există în prezent nici o metodă de calculare a variațiilor în spectrele DC provocate de aceste orientări necunoscute. Oricum, de un deosebit interes par a fi rezultatele furnizate de metoda DC cu privire la mediile de diluție și concentrația prostaglandinelor în aceste medii. De exemplu, s-a constatat că în cazul  $\text{PGF}_{2\alpha}$  amplitudinea cupletului DC crește în diluția 1/1 a etanolului cu tampon apos și descrește în aceeași diluție a acestuia cu acetonitril sau alcool n-butilic (1053). De asemenea, s-a constatat că și alți analogi prostaglandinici activi de tip F prezintă cuplete DC similare în condițiile unor modificări comparabile în mediile de solvare. În acord cu activitatea sa biologică semnificativă (10–50% din aceea a  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ), 11-epi- $\text{PGF}_{2\alpha}$ , care nu prezintă un cuplet DC în mediul etanol-apă, s-a dovedit capabilă să-l dezvolte în medii apoase (fapt evidențiat de o creștere a benzii DC negative la 195 nm). Pe de altă parte, s-a observat că epimerizarea, atât în poziția  $C_9$ , cât și în poziția  $C_{15}$ , conduce la o pierdere de 99% a activității de tip F. Astfel,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (9-epi- $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) prezintă o tendință pozitivă a spectrului DC, neinfluențat de mediu sau pH (1456), în timp ce 15-epi- $\text{PGF}_{2\alpha}$  prezintă, într-adevăr, o bandă DC negativă la 195 nm, dar prin creșterea conținutului de apă al mediilor de solvare amplitudinea benzii sale DC scade, în loc să se negativeze mai mult, așa cum se întâmplă cu toate prostaglandinele active (1053).

Se pot emite mai multe explicații pentru această neobișnuită dependență a DC al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și al analogilor săi biologic activi de mediile de solvare. În primul rând, se poate presupune că restricția de rotație în lanțul lateral  $\alpha$  și dispoziția lanțurilor laterale sînt, în parte, asociate cu o dislocație de structură a solventului, care este cu atât mai intensă cu cât distribuția lui între conformațiile posibile ale substanței solvate este mai puțin ordonată și mai mult întâmplătoare. În consecință, aliniamentul lanțului lateral este mai favorabil în mediile foarte apoase și mai puțin favorabil în solvenții cu o polaritate redusă (1053). Pentru unele dintre prostaglandine și unii analogi activi ai lor, gradul de asociere cu moleculele de apă conținute în mediul solvent se poate modifica în anumite condiții. Concentrația acestor compuși pare a fi mai puțin importantă decît pH-ul mediului în condiționarea acestor modificări. De exemplu, la o compoziție constantă a solventului, variații foarte largi ale concentrației de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (9–5000  $\mu\text{g/ml}$ ) nu determină



vreo modificare a benzii DC respective. În legătură cu această observație, este de semnalat faptul că spectrul DC al analogului alcoolic primar al  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , în amestecuri etanol-apă, prezintă în detaliu aceleași modificări ca și spectrul DC al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în condiții de solvare comparabile (938, 1053), ceea ce demonstrează că gruparea carboxil din poziția  $\text{C}_1$  a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu este implicată în determinarea dependenței spectrului DC al prostaglandinelor de către mediul solvent. Este, de asemenea, interesant de semnalat că alcoolul olefinic saturat, corespunzător analogului alcoolic primar (nesaturat) al  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , nu dezvoltă efecte DC de aceeași magnitudine, ceea ce sugerează că grupările hidroxil din pozițiile  $\text{C}_9$  și  $\text{C}_{11}$  pot interacționa cu dubbele legături din pozițiile  $\text{C}_5-\text{C}_6$  și  $\text{C}_{13}-\text{C}_{14}$  (1053).

Din cele relatate mai sus, trebuie reținut, ca element esențial, importanța structurii solventului în restricția libertății conformaționale a moleculelor de prostaglandine. Acest element ar putea condiționa într-o bună măsură corelația dintre efectul biologic și conformația moleculară a prostaglandinelor: în acest concept, efectul biologic apare ca rezultat direct al intensificării cuplării tranzițiilor olefinice induse de aliniamentul lanțurilor laterale ale moleculelor lor în medii polare.

Particularitățile structurale electronice ale moleculelor de prostaglandine au fost studiate, în special, la acele molecule pentru care există mai multe observații asupra geometriei lor, obținute prin studii cristalografice ( $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{1\beta}$ ,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGA}_1$ ). Aceste studii au urmărit elucidarea structurii orbitalilor moleculari și a distribuției de sarcini (electronice) în moleculele respective, în vederea realizării unor mai largi posibilități de comparație între aceste molecule atât sub aspectul structurii lor chimice, cât și sub aspectul activității lor biologice. Studiile lui Ryan și colab. (1470) asupra orbitalilor moleculari ai  $\text{PGF}_{1\beta}$  au arătat că, în general, în molecula acesteia aproape toate legăturile C—C sînt de tip clasic (doi electroni) și că scheletul nuclear particular al moleculei nu produce mari perturbații în vreuna dintre aceste legături. Totuși, la o analiză mai atentă a unora dintre datele acestor cercetători (1470) pot fi observate cîteva diferențe între diversele legături C—C ale acestei molecule, cele mai importante privind legăturile C—C ale inelului ciclopentanic: legăturile  $\text{C}_9-\text{C}_{10}$  și  $\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$  sînt legături bogate în electroni în comparație cu legăturile





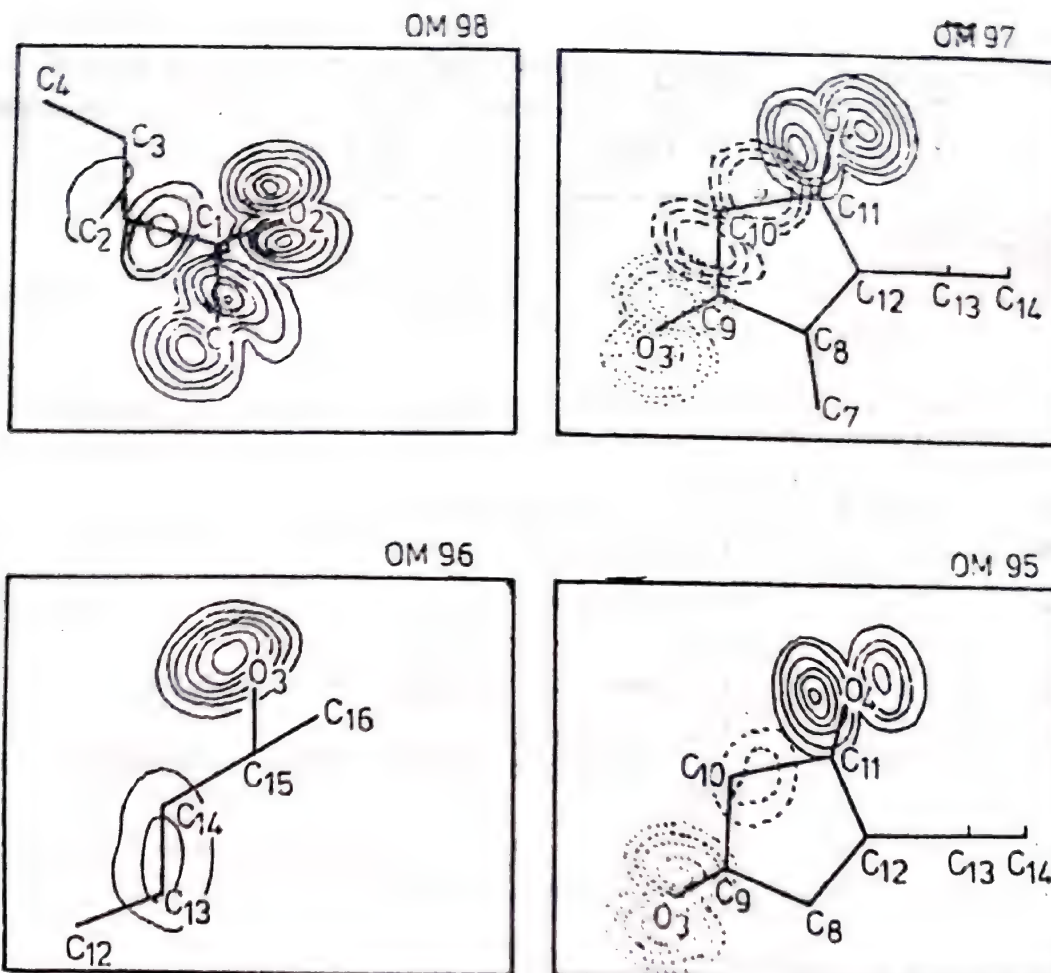
Tabelul 3. Date de structură electronică referitoare la câțiva orbitali moleculari ocupați și câțiva orbitali moleculari virtuali (neocupați) ai moleculei de  $\text{PGF}_{1\beta}$  [după Ryan și colab. (1470)]

Orbitalul molecular (OM)	Energia* orbitalului molecular	Valorile contururilor de densitate electronică
101	+0,6523	0,00115 ; 0,00432 ; 0,01153 ; 0,02306 ; 0,04612
100	+0,5298	0,00115 ; 0,00576 ; 0,01729 ; 0,04035 ; 0,05765 ; 0,08647
99	+0,3623	0,00115 ; 0,00288 ; 0,00576 ; 0,01729 ; 0,02882
98	-0,1131	0,00115 ; 0,00288 ; 0,01153 ; 0,02306 ; 0,04612 ; 0,06918
97	-0,1188	0,00115 ; 0,00288 ; 0,00576 ; 0,01729 ; 0,02882 ; 0,05765
96	-0,1387	0,00115 ; 0,00288 ; 0,00576 ; 0,01729 ; 0,02882 ; 0,05188
95	-0,1505	0,00115 ; 0,00288 ; 0,00576 ; 0,01729 ; 0,02882 ; 0,05188

\*Energia este exprimată în unități atomice Hartree (1552).

la inelul ciclopentanic și pe atomii de carbon ai acestuia. OM 96 este, în primul rând, o pereche de electroni neparticipanți pe gruparea hidroxil atașată la  $\text{C}_{15}$ , iar OM 95 este asemănător cu OM 97, cu excepția numărului de noduri. În consecință, s-ar putea afirma că explicația bogăției de electroni a legăturilor  $\text{C}_9\text{--C}_{10}$  și  $\text{C}_{10}\text{--C}_{11}$  constă în delocalizarea perechilor de electroni neparticipanți, așa cum se poate vedea în OM 97 și OM 95. Acest efect de delocalizare poate duce la o reactivitate crescută a legăturilor respective din inelul ciclopentanic.

Luând în considerație orbitalii moleculari virtuali cu energie joasă (*low-lying virtual orbitals*) care par a prezenta interes pentru reacțiile implicând un atac nucleofilic, se poate vedea că OM 99 este un orbital de tip  $\pi^+$  și, de asemenea, că energia acestuia este considerabil diferită de aceea a celorlalți orbitali moleculari virtuali (OM 100 și OM 101), ceea ce demonstrează importanța sa probabilă ca loc al atacului nucleofilic. Următorul orbital molecular virtual (OM 100) este, de asemenea, un orbital de tip  $\pi^+$  pe gruparea carboxil, dar orbitalul molecular urmînd acestuia (OM 101) este un orbital de tip  $\sigma^+$ , delocalizat pe întregul inel ciclopentanic.



Din observațiile de mai sus privind orbitalii moleculari ai  $\text{PGF}_{1\beta}$  reies ca fapte caracteristice, pe de o parte, acela că toți atomii de oxigen sînt participanți potențiali în reacțiile electrophile [deși, conform datelor privitoare la conformația acestei molecule, obținute prin studii de cristalografie (4, 449, 810, 1398), gruparea carboxil și grupările hidroxil ale inelului ciclopentanic par a prezenta cea mai mare importanță din acest punct de vedere] și, pe de altă parte, acela că reacțiile nucleofilice sînt posibile, în special (sau exclusiv!), în regiunea cuprinzînd dubla legătură  $\text{C}_{13}-\text{C}_{14}$ .

Studiile de acest fel privind prostaglandinele sînt astăzi într-o fază de pionierat, dar se speră a se obține prin ele informații foarte prețioase asupra mecanismelor de acțiune ale acestor substanțe și, implicit, asupra structurii și funcției receptorilor prostaglandinici celulari (ceea ce ar permite și o riguroasă sistematizare a efectelor lor biologice). Pentru aceasta este necesar să se abordeze structurile orbitale moleculare ale tuturor prostaglandinelor în diversele lor conformații moleculare.



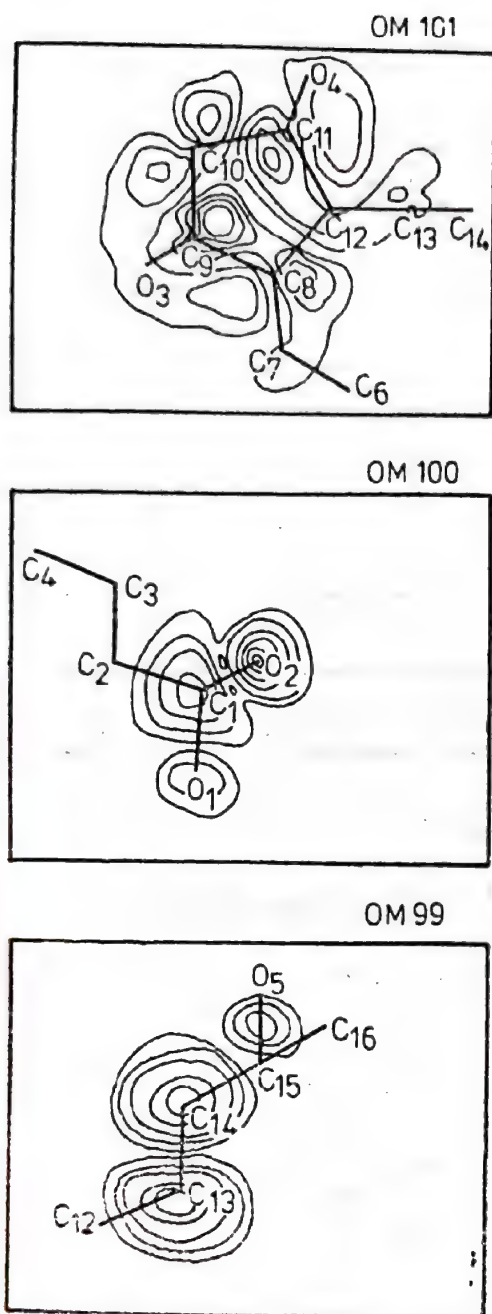


Fig. 9. Diagramele contururilor de densitate electronică în câțiva orbitali moleculari ocupați (OM 95, OM 96, OM 97 și OM 98) și orbitali moleculari neocupați (OM 99, OM 100 și OM 101) din molecula de  $\text{PGF}_{1\beta}$ . (Pentru identificarea contururilor fiecărui orbital molecular se va vedea tabelul 3.) În diagrame, planurile transmoleculare sînt:

- OM 95: 2 unități atomice (u.a.)  
sub planul  $\text{C}_9-\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$  (-)  
în planul  $\text{C}_9-\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$  (- - -)  
2 u.a. deasupra planului  
 $\text{C}_9-\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$  (- - -)
- OM 96: 1,5 u.a. sub planul  $\text{C}_{13}-$   
 $-\text{C}_{14}-\text{C}_{15}$
- OM 97: 2 u.a. sub planul  $\text{C}_9-\text{C}_{10}-$   
 $-\text{C}_{11}$  (-)  
în planul  $\text{C}_9-\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$  (- - -)  
2 u.a. deasupra planului  $\text{C}_9-$   
 $-\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$  (- - -)
- OM 98: în planul  $\text{O}_1-\text{C}_1-\text{O}_2$
- OM 99: 1,5 u.a. sub planul  $\text{C}_{13}-$   
 $-\text{C}_{14}-\text{C}_{15}$
- OM 100: 1 u.a. sub planul  $\text{O}_1-\text{C}_1-$   
 $-\text{O}_2$
- OM 101: în planul  $\text{C}_9-\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$   
[după Ryan și colab. (1470)].

Unele dintre datele de mai sus privind conformația moleculară a prostaglandinelor au fost confruntate experimental cu spectrele lor de rezonanță magnetică nucleară ( $^{13}\text{C}$ ) [spectre RMN ( $^{13}\text{C}$ )], precum și cu acelea ale unor analogi prostaglandinici, rezultați din diverse substituții chimice, în special în inelul ciclopentanic (365, 442, 1099). Figura 10 este o diagramă de corelație a deplasărilor chimice RMN ( $^{13}\text{C}$ ) față de tetrametilsilan (TMS) ale unor prostaglandine și ale unor analogi și intermediari sintetici ai acestora. Compararea acestor spectre, și în special a spectrelor esterilor metilici ai  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\beta}$ , oferă câteva

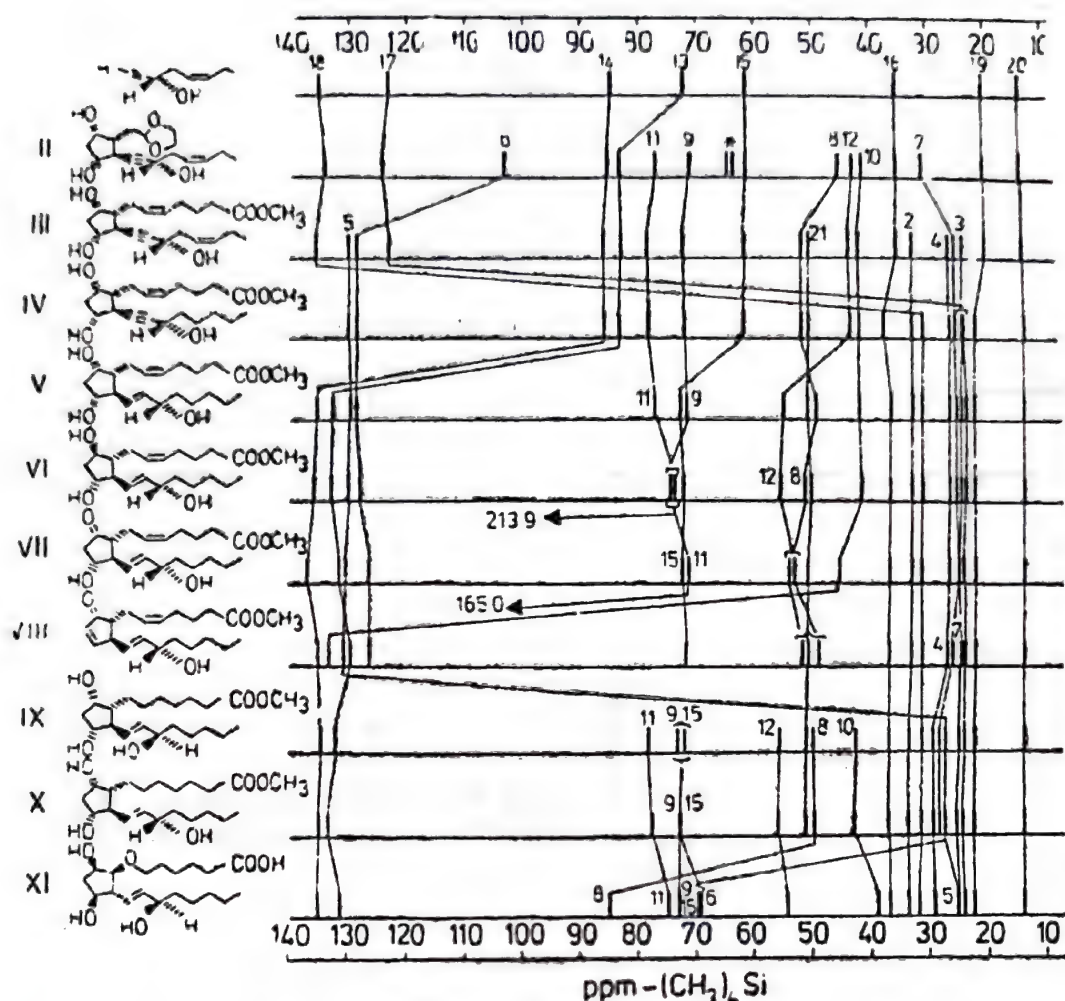


Fig. 10. Diagrama de corelație a deplasărilor chimice RMN- $^{13}\text{C}$ ) față de  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  a unor prostaglandine și a unor analogi și intermediari sintetici ai acestora. Numerotarea atomilor în moleculă este cea convențională, carbonul metoxilic esteric fiind  $\text{C}_{21}$ . I = (S)-*cis*-oct-1-in-3-ol-5-enă, II = intermediar sintetic al 13-dehidro-PGF $_{3\alpha}$ , III = 13-dehidro-PGF $_{3\alpha}$ , IV = 13-dehidro-PGF $_{2\alpha}$ , V = PGF $_{2\alpha}$ , VI = PGF $_{2\alpha}$ , VII = PGE $_2$ , VIII = PGA $_2$ , IX = rac-15-*epi*-PGF $_{1\alpha}$ , X = PGF $_{1\alpha}$ , XI = enantiomer al 7-oxo-PGF $_{1\alpha}$  [după Cooper și Fried (365)].

informații interesante privitoare la conformația moleculară a prostaglandinelor în soluție și la efectele de substituție din inelul ciclopentanic asupra spectrelor RMN( $^{13}\text{C}$ ). Această comparație sugerează că inelul ciclopentanic al PGF $_{2\beta}$  nu are o conformație plană, ci are o așa-numită conformație „jumătate scaun” (*half-chair*) cu toți cei patru substituenți în poziție pseudoecuatorială (480). Conformația plană are, în mod evident, tendințe pronunțate de eclipsare, care interesează pe toți cei patru substituenți și, ca atare, ea poate fi scoasă din discuție. Numai conformația *half-chair* în care  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{10}$  și  $\text{C}_{11}$  se află în același plan, iar  $\text{C}_8$  și  $\text{C}_{12}$  la distanțe egale deasupra și sub acest plan, prezintă o situație





în afara oricărei posibilități de eclipsare. În această conformație molecula de  $\text{PGF}_{2\beta}$  are o axă de simetrie  $C_2$  „localizată”, care trece prin  $C_{10}$  și bisectează legătura dintre  $C_8$  și  $C_{12}$ . Axa  $C_2$  este doar o axă „localizată”, pentru că substituenții din pozițiile  $C_8$  și  $C_{12}$  nu sînt identici. Aceasta este, probabil, cauza deviației (0,6 ppm) a deplasărilor chimice ale RMN ( $^{13}\text{C}$ ) între  $C_9$  și  $C_{11}$  față de echivalența presupusă. Diferența mare (4,2 ppm) a deplasărilor chimice RMN ( $^{13}\text{C}$ ) între  $C_8$  și  $C_{12}$  ar putea fi explicată prin efectul  $\alpha$  al dublei legături *trans*, deși nu au fost încă produse date specifice pentru un astfel de efect la un carbon metinic (449). În ceea ce privește  $\text{PGF}_{2\beta}$ , gruparea hidroxil din poziția  $C_9$  trebuie să fie pseudoaxială pentru a se putea păstra conformația *half-chair* mai sus menționată. Totuși, această conformație duce, cu multă probabilitate, la o contorsionare a moleculei mai mare decît este cazul pentru  $\text{PGF}_{2\beta}$  în molecula căreia toți substituenții sînt pseudoecuatoriali. Astfel, nu este deloc surprinzător că la esterul metilic al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  semnalele  $C_8$ ,  $C_9$  și  $C_{12}$  se găsesc spre valori mai înalte ale cîmpului magnetic (perturbator) decît se găsesc aceste semnale la esterul metilic al  $\text{PGF}_{2\beta}$ . Este însă surprinzător că la această moleculă semnalul  $C_{10}$  se găsește la valori ușor scăzute ale cîmpului, în timp ce semnalul  $C_{11}$  se găsește la valori foarte scăzute ale sale.

Două observații sugerează că în seria  $\text{PGF}_\alpha$  conformația *half-chair* a inelului ciclopentanic este esențială. Prima observație este aceea că, în prezența grupării hidroxil din poziția  $C_9$ , grupările hidroxil din pozițiile  $C_{11}$  și  $C_{15}$  ale  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pot fi sililate în mod preferențial prin reacție selectivă cu N-trimetilsilildietilamină (1850), ceea ce sugerează că gruparea hidroxil din poziția  $C_9$  este stînjenită în mod semnificativ, așa cum era de așteptat a fi în conformația *half-chair*, în care ea este pseudoaxială. Cea de a doua observație este aceea că măsurarea constantei de cuplaj a protonilor  $C_8$  și  $C_{12}$  ai esterului metilic al 13-dehidro- $\text{PGF}_{3\alpha}$  a furnizat cifre care sugerează existența unui unghi diedric foarte apropiat de  $180^\circ$ , ceea ce ar fi concordant cu conformația *half-chair*. Deoarece spectrele RMN( $^{13}\text{C}$ ) ale compușilor III, IV și V (fig. 10) prezintă numai diferențe explicabile pe baza efectelor cunoscute ale legăturilor duble și triple asupra atomilor de carbon  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$ , se poate conchide că și în compușii III și V există aceeași conformație *half-chair*. O problemă pe care o ridică aceste două observații este

aceea de a explica în ce mod trecerea de la o grupare hidro- xil ecuatorială la una axială în poziția  $C_9$  ( $\text{PGF}_{2\beta} \rightarrow \text{PGF}_{2\alpha}$ ) produce o importantă deplasare în câmp magnetic slab (aproximativ 2,9 ppm) în rezonanța  $C_{11}$ , cunoscut fiind că pentru ciclohexanoli o astfel de modificare produce o importantă deplasare în câmp înalt (aproximativ 5,7 ppm) la carbonul  $\gamma$  corespunzător (1435). Această problemă comportă trei alternative: 1. inelul ciclopentanic al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  are o conformație substanțial diferită de aceea a inelului ciclopentanic al  $\text{PGF}_{2\beta}$ , în ciuda unei aparențe contrare; 2. ambele inele ciclopentanice au conformații esențial similare, însă diferențe minore de conformație produc modificări majore ale spectrelor lor RMN( $^{13}\text{C}$ ) și 3. ambele inele ciclopentanice au conformații substanțial asemănătoare, însă efectele de substituție induc modificări ale spectrelor RMN( $^{13}\text{C}$ ) care nu pot fi explicate atît timp cît natura acestor efecte nu este suficient de clară. Datele din fig. 10 privitoare la rezonanțele olefinice ale  $C_5$  și  $C_6$ , pe de o parte, și ale  $C_{13}$  și  $C_{14}$ , pe de altă parte, la esterul metilic al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (V) și esterul metilic al  $\text{PGF}_{2\beta}$  (VI) sînt controversate, dar ele sînt concordante într-o măsură mai mare cu datele teoretice respective și oferă posibilități mai ample de corelație a deplasărilor chimice RMN( $^{13}\text{C}$ ) cînd se ia în considerație întregul grup de compuși prostanoïdici. (A se revedea mai sus datele referitoare la orbitalii moleculari ai prostaglandinelor.) Deplasările chimice RMN( $^{13}\text{C}$ ) ale  $C_5$  și  $C_6$  în cazul esterului metilic al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (V) sînt similare aceloră din cazul 13-dehidro- $\text{PGF}_{2\alpha}$  (IV) și par a fi dependente, în special, de substituentul de la  $C_9$ , cum se întîmplă de altfel și cu deplasările chimice RMN( $^{13}\text{C}$ ) ale  $C_{13}$  și  $C_{14}$ . Ambele perechi de atomi de carbon prezintă o dispersie crescîndă a spectrelor RMN( $^{13}\text{C}$ ) în seria de  $9\alpha$ -hidroxil-,  $9\beta$ -hidroxil- și 9-oxo-substituenți ai  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\beta}$  (V, VI, VII). În mod similar, spectrele RMN( $^{13}\text{C}$ ) ale  $C_{13}$  și  $C_{14}$  sînt mai distanțate în  $\text{PGE}_1$  decît în  $\text{PGF}_{1\alpha}$  (4,7 ppm față de 1,8 ppm) (1089). Este interesant de semnalat că există diferențe semnificative între spectrele RMN( $^{13}\text{C}$ ) ale 15-epimerilor  $\text{PGF}_{1\alpha}$ , în timp ce spectrele RMN( $^{13}\text{C}$ ) ale 15-epimerilor 13-dehidro- $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu prezintă diferențe semnificative și că aceleași constatări sînt posibile și din analiza spectrelor RMN ( $^1\text{H}$ ) ale acestor compuși. Este, de asemenea, interesant faptul că există și din alt punct de vedere un paralelism între acești compuși:  $C_{15}$ -epimerii



tuturor compuşilor prostanoici 13,14-olefinici şi ai intermediarilor lor s-au dovedit a fi uşor separabili prin cromatografie în strat subţire, în timp ce  $C_{15}$ -epimerii derivaţilor lor 13,14-acetilenici s-au dovedit a fi practic inseparabili pe această cale (365). Se pare, deci, că legătura olefinică este în stare să menţină epimerii ca entităţi uşor de diferenţiat (probabil ca urmare a unei rotaţii dificile), pe când legătura acetilenică cu simetrie cilindrică nu este în stare să-i menţină într-o astfel de stare. Aceste observaţii pot fi puse în legătură cu tendinţa  $PGF_{2\alpha}$  de a forma miceli, între anumite limite de concentraţie (365), ceea ce ar fi în concordanţă cu tendinţele de deplasare chimică  $RMN(^{13}C)$  observate şi în alte sisteme micelare (1227).

Acest ultim aspect ar putea fi corelat şi cu rolul pe care îl joacă acizii graşi precursori (AGP) ai prostaglandinelor în morfofiziologia membranelor celulare. Este neîndoielnic că ei reprezintă nu numai importanţi factori funcţionali, ci şi importante unităţi structurale în blocurile fosfolipidice ale acestora. Studii recente de structură fizică a membranelor celulare, efectuate prin analiza difracţiei razelor X şi spectroscopie  $RMN$  (1728—1730), au permis şi determinarea caracteristicilor conformaţionale ale moleculei acidului arahidonic (AA), unul dintre AGP imediaţi ai unor prostaglandine din seriile E şi F. Molecula AA prezintă, de asemenea, o conformaţie în U şi măsoară în lungime aproximativ 2 nm, cu limite de deformabilitate între 1,2 şi 2,5 nm.

## **Rolul prostaglandinelor în mediaţia chimică la nivel celular**

Din datele şi observaţiile prezentate în secţiunea precedentă reiese că şi în cazul prostaglandinelor, ca dealtfel şi în acela al altor numeroase substanţe biologice active, tentativa de a caracteriza interacţiunea lor cu receptorii biologici pe baza unor criterii fizice de reactivitate moleculară urmăreşte, înainte de toate, înţelegerea mecanismelor moleculare prin care se realizează activarea acestor receptori de către substanţele biologice active specifice. Stu-

diul relației dintre structurile moleculare ale acestor substanțe și răspunsurile biologice pe care ele le induc ca urmare a interacțiunii lor cu receptori specifici are la originea sa presupunerea că anumiți parametri structurali ai moleculei active sînt recunoscuți de către anumite părți componente ale receptorului specific și că interacțiunea consecutivă dintre aceste două elemente poate fi descrisă în termenii în care se prezintă orice reacție chimică. Cunoașterea structurii și a conformației moleculei active este, prin urmare, una dintre condițiile preliminare esențiale ale cunoașterii parametrilor responsabili de reactivitatea moleculară. Calcululele de mecanică cuantică rezolvă numai o parte a acestei necesități. În ciuda unor limite, suficient de binecunoscute, ale studiilor teoretice asupra conformațiilor moleculare, limite impuse în special de natura obligatoriu aproximativă a procedeelor teoretice folosite pentru a opera cu sisteme mari, complexe, astfel de studii se execută pe scară din ce în ce mai largă, așteptîndu-se de la ele informații din ce în ce mai mult conforme cu realitatea (148, 612, 1810). Pînă acum însă, cu excepția a foarte puține cazuri de molecule complet rigide, nici datele experimentale referitoare la conformația moleculară, nici modelele conformaționale calculate teoretic nu au furnizat mai mult decît unele indicații privind structurile implicate în interacțiunile biologice. Totuși, avantajul foarte important al unui studiu teoretic corect de structură moleculară este acela că rezultatele lui conțin mai mult decît simple date conformaționale. Structura electronică a conformațiilor optime ale moleculelor active poate fi obținută din funcțiile de undă corespunzătoare, iar comportamentul lor chimic poate fi studiat pe seama datelor fizico-chimice rezultante. Parametrii care determină reactivitatea moleculelor biologic active pot fi stabiliți pe baza metodelor și formalismelor dezvoltate de chimia cuantică. Etapele implicate în caracterizarea activității biologice prin parametrii reactivității moleculare ar include: (1) identificarea fragmentelor moleculare din substanța activă care ar putea reprezenta părțile reactive, adică acele părți care sînt capabile să reacționeze direct cu anumiți receptori; (2) plasarea în spațiu a părților reactive ale moleculei și modificările de ordin energetic cele mai probabile induse în conformația ei prin interacțiuni moleculare; (3) interferențele posibile în interacțiunile și legăturile chimice specifice implicate în com-



plexul substanță-receptor și efectul mediului asupra acestor interacțiuni și legături și (4) evaluarea consecințelor posibile ale interacțiunilor specifice substanță-receptor asupra conformației și structurii electronice a receptorului macromolecular și a complexului substanță-receptor.

În ceea ce privește prostaglandinele, cunoștințele dobândite pînă astăzi referitoare la primele două etape au fost prezentate în secțiunea precedentă. În cele ce urmează vor fi prezentate date și observații în legătură cu ultimele două etape și, în special, cu cea de-a treia.

Rolul biologic fundamental al prostaglandinelor, și anume acela de modulator al acțiunilor hormonale, al transmisiei nervoase și al schimburilor ionice celulare (794, 1448, 1659), procese care stau la baza tuturor sau, cel puțin, a majorității efectelor lor biologice, este indisolubil legat de funcția sistemului adenilciclază-AMP ciclic-fosfodiesterază (AC-AMPc-FDE) (fig. 11). Acțiunile biologice ale hormonilor sînt, în general, mediate de AMPc, care — din acest motiv — este considerat cel de-al doilea mediator (1659) sau cel de-al treilea mediator celular (1235) al efectelor lor (fig. 12). Prostaglandinele induc fie o creștere, fie o scădere a concentrației AMPc tisular în funcție de particularitățile țesuturilor respective (675, 1279, 1489), mecanismul principal al acestor acțiuni fiind activarea sau, respectiv, inhibiția AC, enzima care controlează transformarea ATP în AMPc (alternativa constînd din inhibiția sau, respectiv, activarea FDE, enzima care realizează deciclarea AMPc, este, în orice caz, de importanță minoră) (58, 1448, 1659). De exemplu,  $\text{PGE}_1$  stimulează activitatea AC în miocard, țesutul

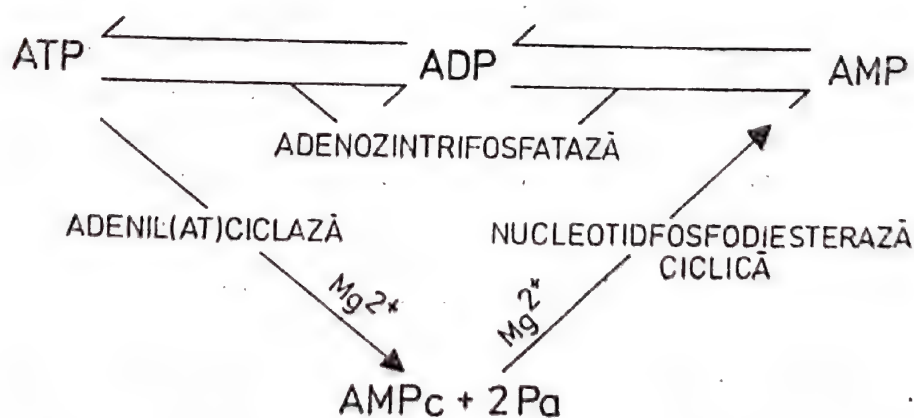


Fig. 11. Sistemul AC-AMPc-FDE [modificat după Sutherland și colab. (1659)].

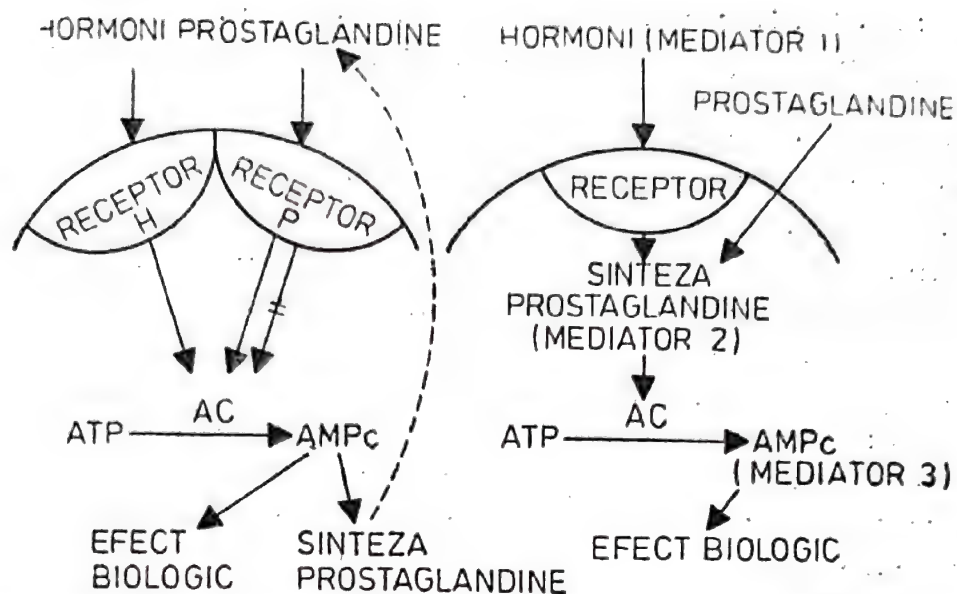


Fig. 12. Mecanisme posibile de acțiune a prostaglandinelor asupra sistemului celular AC-AMPC-FDE [după Nakano (1235)].

pulmonar, țesutul osos, leucocit, trombocit, hipofiza anterioară, glanda suprarenală și *corpus luteum* și inhibă activitatea ei în tubii colectori renali, medulara renală, vezicula biliară, stomac, țesutul adipos și țesutul cerebral (1235). Un sistem celular de control de tip *feed-back* a fost incriminat în reglarea concentrației de AMPc de către prostaglandine în țesuturi: creșterea nivelului AMPc activează sinteza și/sau eliberarea de prostaglandine, care, la rândul lor, exercită o acțiune inhibitoare asupra AC (*feed-back* negativ) (793—795). Se susține, de asemenea, că eliberarea de prostaglandine după stimulare hormonală poate activa fluxul de  $\text{Ca}^{2+}$  și  $\text{Na}^{+}$ , ioni care s-au dovedit a modifica în mod esențial funcțiile AMPc (345). Chiar dacă acest mecanism de control celular al nivelului AMPc nu are în prezent o acoperire experimentală totală, care ar justifica acreditarea lui ca mecanism unic de acțiune a prostaglandinelor asupra acestui nucleotid ciclic, nu este mai puțin adevărat că, dintr-un punct de vedere fiziologic mai larg, este la fel de greu de acceptat presupunerea că fiecare tip de celulă are propriul său sistem AC-AMPC-FDE, ca și presupunerea că acest sistem este unul și același în toate celulele, indiferent de tipul lor. Ipoteza acestui tip de interacțiune între prostaglandine și AMPc a fost avansată, în special, pentru prostaglandinele seriei E și s-a susținut că ea nu poate fi extinsă la cele din seria F, care, cu toate



că adesea se dovedesc a fi mai active decât cele dintâi, influențează mai puțin sistemul AC-AMPc-FDE celular (794, 1154). Totuși, date recente asupra dinamicii concentrațiilor de AMPc în țesuturi cu caractere morfofuncționale diferite sub tratament cu prostaglandine exogene (1333) au arătat că atât  $\text{PGA}_1$ , cât și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sînt stimulatori puternici și de lungă durată ai AC și, implicit, ai sintezei AMPc în ficat, mucoasa intestinală și creier, în timp ce  $\text{PGE}_1$  are un efect similar numai asupra AC cerebrale, un efect invers asupra AC hepatice și nici un efect asupra AC din mucoasa intestinală (tabelul 4). Diferențele dintre  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGE}_1$  în influențarea sistemului AC-AMPc-FDE în celule morfofuncționale identice par surprinzătoare, dacă se ține seama că  $\text{PGA}_1$  derivă direct din  $\text{PGE}_1$  și se obține printr-o foarte mică modificare a jumătății ciclopentanice a moleculei acesteia: ea este un  $\Delta^{10,11}$ -analog al  $\text{PGE}_1$ , rezultat prin eliminarea unei molecule de apă din molecula de  $\text{PGE}_1$  (795, 1279). Prin urmare, s-ar putea spune că prezența grupării hidroxil în poziția  $\text{C}_{11}$  și, bineînțeles, modificările conformaționale pe care ea le antrenează sînt singurele diferențe de structură chimică între  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGE}_1$  pe baza cărora s-ar putea explica reactivitatea moleculară diferită a acestor prostaglandine în interacțiunile lor cu sistemul AC-AMPc-FDE. Cu alte cuvinte, în comparație cu  $\text{PGA}_1$ , prezența grupării hidroxil în poziția  $\text{C}_{11}$  a inelului ciclopentanic al  $\text{PGE}_1$  pare a fi responsabilă de deprimarea, anularea sau inversarea acțiunii sale asupra sistemului AC-AMPc-FDE în funcție de particularitățile morfofuncționale ale țesuturilor. Această constatare este cu atât mai surprinzătoare, cu cât (1) calculele efectuate prin procedeul SCF (*Self Consistent Field*) privind molecula de  $\text{PGF}_{1\alpha}$  (această moleculă prezintă, de asemenea,  $\text{C}_{11}$  într-o formă hidratată) au demonstrat că legăturile  $\text{C}_9-\text{C}_{10}$  și  $\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$  sînt foarte bogate în electroni și, ca atare, sînt susceptibile de a suferi un efect de delocalizare electronică, care poate duce la creșterea reactivității acestor legături; (2) calcule similare efectuate de noi (1210) asupra moleculei de adrenalină, în formă neionică, ionică și hidratată, au evidențiat un aranjament de o remarcabilă regularitate al sarcinilor atomice negative și pozitive în inelul catecolic al ultimei forme, despre care se știe că este forma moleculară cea mai reactivă a adrenalinei și, în sfîrșit, (3)  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , care conține de asemenea o grupare hidroxil în poziția  $\text{C}_{11}$  a inelului ciclo-



pentanic prezintă efecte asupra sistemului celular AC-AMPc-FDE aproape identice cu acelea ale  $\text{PGA}_1$ , care nu conține această grupare hidroxil și diferite de acelea ale  $\text{PGE}_1$ , care o conține. În acest context, trebuie reamintit că nu există nici o diferență structurală între lanțurile laterale ale  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGE}_1$ . De asemenea, trebuie subliniat faptul că dubla legătură suplimentară care există în lanțul lateral carboxilic al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (dubla legătură  $\text{C}_5-\text{C}_6$ ) pare a nu fi în relație nici cu similitudinea dintre  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și nici cu disimilitudinea dintre  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în influențarea sistemului AC-AMPc-FDE. Prin urmare, la nivelul nostru actual de cunoștințe, în cazul acestor prostaglandine există unele incongruențe între datele teoretice și cele experimentale privind relațiile structură-funcție. În explicarea acestor incongruențe ar putea fi luate în considerație următoarele ipoteze: (1). Este posibil să existe un sistem AC-AMPc-FDE hepatic care diferă, în mod esențial, de sistemul AC-AMPc-FDE din alte țesuturi [experiențele mai vechi ale lui Sutherland și colab. (1959), ca și observații personale recente (1980, 1981, 1982) sînt concordante cu această ipoteză]; (2). Celulele de diverse tipuri diferă unele de altele mai curînd prin receptorii lor prostaglandinici decît prin sistemele lor AC-AMPc-FDE. În legătură cu această ultimă ipoteză, trebuie menționat că Johnson și Ramwell (1981) au constatat că unele sisteme enzimatice membranice conțin grupări funcționale sulfhidril care sînt sensibile la prostaglandine și că există o evidență experimentală suplimentară privind nu numai implicația directă a grupărilor tiol în „fixarea” (1982) și acțiunea prostaglandinelor (1983, 1984) la nivelul receptorului celular specific, ci și implicația acestor grupări într-o varietate de procese fiziologice „clasice” importante, cum sînt acțiunile adrenergice și colinergice (1985, 1986) sau schimburile ionice transmembranice (1987), care sînt, de asemenea, în relație cu funcția sistemului celular AC-AMPc-FDE. Această presupunere este concordantă cu constatarea noastră că AMPc hepatic prezintă o remarcabilă „radiorezistență” (1984) și cu conținutul de grupări sulfhidrilice libere mult mai mare în țesutul hepatic decît în creier și mucoasa intestinală (1982). Aceste observații sînt cu atît mai interesante, cu cît s-a dovedit că grupările tiol pot interacționa cu partea activă a receptorului, influențîndu-i conformația molecu-



**Tabelul 4. Dinamica modificărilor concentrațiilor de AMPc în diverse țesuturi de șobolan induse prin tratament cu prostaglandine [după Păușescu și colab. (1933)]**

Loturi experimen- tale	PGA <sub>1</sub> (72)			PGE <sub>1</sub> (104)			PGF <sub>2α</sub> (96)		
	Ficat	Mucoasă intestinală	Creier	Ficat	Mucoasă intestinală	Creier	Ficat	Mucoasă intestinală	Creier
Control (PGA <sub>1</sub> , PGF <sub>2α</sub> -15; PGE <sub>1</sub> -10)	0,22±0,19	0,12±0,09	0,40±0,10	0,33±0,14	0,27±0,12	0,36±0,14	0,22±0,19	0,12±0,09	0,40±0,10
După tratament	24 ore	0,70±0,12 <sup>b</sup>	1,50±0,19 <sup>c</sup>	0,40±0,11	0,37±0,11	1,50±0,04	0,49±0,14	1,28±0,26 <sup>b</sup>	0,88±0,27
	48 ore	0,80±0,11 <sup>b</sup>	1,20±0,16 <sup>b</sup>	0,11±0,02 <sup>a</sup>	0,16±0,03	1,60±0,03	0,83±0,14 <sup>c</sup>	1,44±0,14 <sup>c</sup>	1,28±0,30 <sup>a</sup>
	3 zile	0,45±0,07 <sup>a</sup>	1,35±0,20 <sup>b</sup>	0,04±0,01 <sup>c</sup>	0,40±0,06	2,00±0,40	0,67±0,17 <sup>b</sup>	1,56±0,32 <sup>a</sup>	1,32±0,10 <sup>b</sup>
	5 zile	0,51±0,09 <sup>a</sup>	1,45±0,23 <sup>b</sup>	0,07±0,02 <sup>c</sup>	0,30±0,07	1,10±0,20	0,62±0,18 <sup>b</sup>	0,88±0,30 <sup>a</sup>	1,12±0,18 <sup>b</sup>
	7 zile	0,60±0,15 <sup>a</sup>	0,95±0,13 <sup>b</sup>	0,06±0,02 <sup>c</sup>	0,15±0,04	1,30±0,40	0,74±0,20 <sup>b</sup>	0,74±0,21 <sup>a</sup>	1,14±0,20 <sup>b</sup>
	10 zile	0,30±0,05	0,96±0,15 <sup>b</sup>	0,11±0,05	0,25±0,07	1,00±0,30	0,50±0,08 <sup>b</sup>	1,07±0,25 <sup>b</sup>	1,73±0,25 <sup>c</sup>
	12 zile	0,45±0,12	1,15±0,20 <sup>b</sup>	0,13±0,04	0,11±0,05	2,00±0,60 <sup>a</sup>	0,60±0,28	1,00±0,15 <sup>c</sup>	1,88±0,35 <sup>b</sup>
	15 zile	0,45±0,07 <sup>a</sup>	1,50±0,19 <sup>b</sup>	0,30±0,06	0,21±0,10	3,20±1,50 <sup>a</sup>	0,67±0,27	0,92±0,18 <sup>b</sup>	1,16±0,24 <sup>a</sup>
	18 zile	0,55±0,15	1,05±0,24 <sup>a</sup>	0,20±0,04	0,07 0,02 <sup>a</sup>	1,20±0,40	0,56±0,10 <sup>a</sup>	1,22±0,19 <sup>b</sup>	1,00±0,24 <sup>b</sup>

Concentrații medii ± E.S.M. Numărul de animale este dat în paranteze. Tratament PGA<sub>1</sub> și PGF<sub>2α</sub> - 4,5 μg/100 g/zi × 5 zile; PGE<sub>1</sub> - 5 μg/100 g/zi × 5 zile (intraperitoneal). Fiecare valoare reprezintă media a 8-14 determinări de AMPc. Concentrațiile de AMPc sunt exprimate în ng/g țesut/60 min (incubație la 37°C). Semnificații statistice (față de control): a = p < 0,05; b = p < 0,01; c = p < 0,001.

lară [aşa cum sugerează observațiile privind receptorul acetilcolinic (909, 910)] și este probabil ca ele să influențeze în mod corespunzător și conformațiile moleculare ale prostaglandinelor; (3) Intervenția unuia sau mai multor factori, încă neidentificați, într-una sau mai multe dintre etapele consecutive fixării prostaglandinelor pe receptorul specific poate fi luată în considerație ca o explicație plauzibilă a diferențelor de acțiune a prostaglandinelor asupra sistemului celular AC—AMPc—FDE.

Receptorul prostaglandinic nu este doar un fapt prezumtiv. Constatările lui Johnson și Ramwell (853) și Kuehl și Humes (981, 983) — potrivit cărora efectele unor prostaglandine asupra contracției mușchiului neted uterin sau colic sînt inhibitate prin tratament prealabil cu 1,4-ditio-treitol (DTT) sau *p*-hidroximercuribenzoat (PHMB), iar inhibiția astfel produsă este anulată sau atenuată prin tratament consecutiv cu compuși tioloici [(5,5-ditio-*bis*-(2-nitrobenzoat), DTNB] sau antagoniști competitivi ai prostaglandinelor, cum este acidul 7-oxo-13-prostinoic (555) — constituie o bază experimentală importantă, care confirmă existența acestui receptor. DTT este un agent reducător al legăturii disulfidice (cu formare minimă de amestec disulfidic) (340) și produce inhibiția, dependentă de doză și timp, a răspunsului mușchiului neted la prostaglandine din serii diferite ( $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{2\alpha}$ ), fără a inhiba răspunsurile lui la 5-HT și ACh. DTNB este, dimpotrivă, un agent oxidant al grupării sulfhidril și nu are efect asupra răspunsului mușchiului neted la prostaglandine, dar este capabil să anuleze inhibiția acestui răspuns indusă de DTT. Un agent alchilant al grupărilor sulfhidrilice, N-etilmaleimida (NEM), poate preveni acțiunea DTNB, deși singur nu influențează în nici un fel răspunsul mușchiului neted la prostaglandine, iar  $\beta$ -mercatoetanolul are un efect similar, însă mai puțin intens. De asemenea, prostaglandinele (în concentrații submaximale) sau acidul 7-oxo-13-prostinoic atenuează inhibiția răspunsului la prostaglandine indusă de DTT. PHMB este un agent complexant al grupărilor sulfhidril și produce, ca și DTT, inhibiția răspunsului mușchiului neted la prostaglandine, acest efect fiind anulat de  $\beta$ -mercaptoetanol. Faptul că atît agenți disulfidici, cît și agenți sulfhidrilici, inhibă în mod reversibil acțiunea prostaglandinelor sugerează că ei reacționează cu o componentă proteică sau



un complex proteic implicat în acțiunea acestora. Mai mult, în condiții în care răspunsul la prostaglandine este inhibat total, acțiunea altor agonști rămîne neafectată, ceea ce înseamnă că această componentă proteică este receptor specific pentru prostaglandine. Sensibilitatea ei la prostaglandine este condiționată de integritatea legăturilor disulfidice în receptorul prostaglandinic, fapt atestat de inhibiția răspunsului la prostaglandine indusă de DTT. Următoarele observații demonstrează că DTT inhibă răspunsurile celulare la prostaglandine prin reducerea legăturilor disulfidice: (1) inhibiția poate fi anulată de o concentrație echimolară de DTNB, agent oxidant sulfhidrilic, care singur n-are nici un efect asupra răspunsului la prostaglandine; (2) efectul DTNB poate fi prevenit prin NEM, agent alchilant sulfhidrilic, care singur n-are nici un efect asupra acestui răspuns; (3) NEM potențează acțiunea inhibitorie a DTT, dacă acțiunea lui urmează și nu precede pe aceea a DTT, ceea ce înseamnă că el reacționează cu grupările sulfhidrilice nou formate; (4) DTT reduce sensibilitatea receptorului la prostaglandine, dar crește sensibilitatea lui la antagoniști competitivi ai acestora și, în sfîrșit, (5) atît prostaglandinele, cît și acidul 7-oxo-13-prostinoic, un antagonist competitiv specific al lor, conferă protecție împotriva inhibiției produse de DTT, probabil prin punerea în indisponibilitate (față de efectul său reducător) a acelor grupări disulfidice ale componentei proteice a receptorului, care sînt esențiale pentru acțiunea prostaglandinelor, grupările sulfhidrilice rezultante devenind astfel accesibile pentru readucerea lor la forma originală prin alchilare sau reoxidare. În ceea ce privește rezultatele experiențelor cu PHMB, ele conduc spre concluzii similare. PHMB reacționează, preferențial și reversibil, cu grupările sulfhidrilice disponibile, și nu cu cele disulfidice (397). Reversibilitatea completă a inhibiției răspunsului mușchiului neted la prostaglandine produsă de PHMB, reversibilitate realizată de compușii tiolici, demonstrează, de asemenea, că părțile reactive ale receptorului prostaglandinic sînt accesibile pentru moleculele lipofobe. Acest fapt este atestat și de constatarea că derivatul sulfonic al PHMB, care are o natură lipofobă, este echipotent cu PHMB în inhibiția acțiunii prostaglandinelor (853). Inhibiția răspunsului la prostaglandine atît de către agenți disulfidici, cît și de către agenți sulfhidrilici,

poate fi considerată ca rezultatul unei modificări conformaționale a componentei proteice a receptorului prostaglandinic [conform opiniilor lui Johnson și Ramwell (851) și Kuehl și Humes (981, 983), receptorul prostaglandinic ar fi un complex lipoproteic]. Această modificare conformațională este reversibilă, ceea ce înseamnă că în interacțiunea receptor-prostaglandină componenta proteică a celui dintâi nu este denaturată sau este denaturată numai atât încît, dacă nu este posibilă restaurarea ei completă, ea revine, cel puțin, la o conformație moleculară care îi asigură sensibilitatea față de prostaglandine. Nu este însă mai puțin adevărat că agenții tiolici pot realiza inhibiția răspunsului la prostaglandine nu numai pe această cale, ci și prin interacțiune cu grupări disulfidice sau sulfhidrilice care condiționează alte etape ale răspunsului celular. De exemplu, s-a constatat că grupările sulfhidrilice, care reacționează cu DTNB, sînt indispensabile și pentru activitatea optimă a AC (909). Este interesant de semnalat că, în ciuda diferențelor morfofuncționale dintre celula musculară netedă și trombocit, rezultate similare acelor prezentate mai sus au fost obținute în experiențe privind efectul  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  asupra agregării trombocitare, atât sub acțiunea ADP (853), cît și sub acțiunea radiațiilor ultraviolete (849); dar aceste rezultate sînt controversate (437). Faptul că aceste radiații acționează prin peroxidarea lipidelor din membrana celulară (1394) și că ele modifică răspunsul trombocitelor la prostaglandine este o dovadă a complexității chimice a receptorului prostaglandinic, a cărui componentă lipidică pare a juca însă un rol mai puțin important decît cea proteică. Demonstrația importanței minore a componentei lipidice a receptorului prostaglandinic rezidă în aceea că un inhibitor eficient al reducerii grupărilor disulfidice, cum este DTNB, poate nu numai să anuleze efectul radiației ultraviolete asupra răspunsului trombocitar la  $\text{PGE}_1$ , cînd este aplicat înainte de iradiere, ci îl poate preveni chiar cînd este aplicat în cursul iradierii (849). Așadar, pentru asigurarea afinității specifice a receptorului prostaglandinic, integritatea grupărilor disulfidice în componenta sa proteică pare a fi mai importantă decît menținerea unui grad de saturație în componenta sa lipidică.

Față de alți receptori hormonalî despre care se știe că sînt localizați în/pe membrana celulară [receptorii



pentru ACTH, insulină, angiotensină, coriogonadotropină-lutropină (396, 404, 596, 698, 1045, 1097, 1183, 1412, 1413)] sau în citoplasmă [receptorii pentru hormoni estrogeni (841, 1097)], datele privind localizarea receptorilor prostaglandinici în celule sînt mai puțin certe. Pînă în prezent, au fost obținute „preparate” de receptori prostaglandinici din miometru (1097), ovar (1412), țesut adipos (890), ficat (1565), mucoasă gastrică (1194), epiteliu intestinal (887), rinichi, corticala glandei suprarenale (425), tiroidă (1217), limfocit (1186), timocit (1520), eritrocit (595) și trombocit (1163). Există, totuși, o evidență recentă, deloc neglijabilă, care demonstrează că, cel puțin în cazul celulelor din *corpus luteum* bovin, receptorii pentru unele prostaglandine din seriile E (934, 1412, 1414, 1415) și F (934, 1386, 1416) se află la suprafața plasmalemei. Această evidență este, în general, unanimă asupra parametrilor funcționali ai acestor receptori [efectele timpului de contact și ale temperaturii asupra fixării prostaglandinelor, dependența acestui proces de pH-ul mediului membranic, de conținutul proteic din membrane și de concentrație prostaglandinelor (934, 1386, 1420)], dar este oarecum contradictorie în privința naturii fixării prostaglandinelor de către receptorii lor. Această contradicție este generată, în special, de observațiile privitoare la receptorii pentru  $\text{PGF}_{2\alpha}$  din membranele celulare de *corpus luteum* bovin, al căror caracter eterogen (934, 1414, 1415) a sugerat împărțirea lor în două categorii, și anume o categorie de receptori cu afinitate mare și capacitate (de fixare) mică și o categorie de receptori cu afinitate mică și capacitate mare (1416, 1417, 1420). În cazul receptorilor cu afinitate mare, valoarea  $K_a$  se situează, potrivit cifrelor raportate de diverși cercetători (934, 1386, 1417, 1418, 1420), între 1 și 5 nM, iar în cazul receptorilor cu afinitate mică, între 16 și 38 nM. [Unele date sugerează însă că în *corpus luteum* bovin există numai o singură categorie de receptori pentru prostaglandine, și anume receptori cu afinitate joasă (934, 1386).] Această eterogenitate a receptorilor pentru  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu pare a se datora unei cooperativități negative sau vreunui alt fenomen (de exemplu, polimerizarea ligandului sau eterogenitatea acestuia), ci exclusiv existenței, în structura lor, a unor zone receptoare cu afinități „discrete” (1419). Este interesant că, în vreme ce  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu au, în mod virtual, nici o afinitate pentru receptorii

pentru coriogonadotropină-lutropină și invers (1413, 1414, 1416, 1417), între receptorii pentru  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  s-a dovedit a exista o oarecare suprapunere de specificitate ( $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  au, fiecare față de receptorii celeilalte, o afinitate de 120 ori mai mică), ceea ce a sugerat denumirea de receptori „discreți”. Mai mult, în timp ce fixarea coriogonadotropinei-lutropinei și a prostaglandinelor din seria E la receptorii membranici respectivi din *corpus luteum* bovin se află într-o evidentă corelație cu activarea AC în celulele respective (1134, 1136), fixarea  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la receptorii ei membranici din acest organ nu pare a fi în legătură cu activarea acestei enzime (1136).

Așa cum reiese din analiza efectelor unor fosfolipide și ale unor enzime lipolitice și proteolitice asupra receptorilor membranici pentru prostaglandine din *corpus luteum* (1420), acești receptori sînt macromolecule proteice, care reclamă prezența unor lipide și fosfolipide membranice specifice pentru a-și desfășura activitatea de fixare a prostaglandinelor (111, 1378, 1379, 1413, 1414, 1428). Dintre fosfolipide, sfingomielina s-a dovedit a juca un rol foarte important în activitatea receptorilor prostaglandinici, rol stabilit prin evaluarea comparativă a eficacității acestui fosfolipid în restaurarea capacității de fixare a prostaglandinelor de către acești receptori după alterarea ei prin acțiunea unor enzime lipolitice sau proteolitice. De exemplu, tripsina, pronaza, lipaza și fosfolipaza A reduc drastic capacitatea receptorilor membranici din *corpus luteum* de a fixa  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în timp ce fosfolipaza C și neuraminidaza au o acțiune similară, dar mai puțin drastică. Lecitina și lizolecitina au efecte aproape la fel de puternice ca și fosfolipaza A asupra acestor receptori și potențează în mod considerabil acțiunea fosfolipazei C asupra lor. În ordine crescîndă a eficacității, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina și sfingomielina reduc sau aproape anulează (cazul celei din urmă) efectul fosfolipazei C asupra acestor receptori, iar ele nu au nici o influență asupra efectului fosfolipazei A asupra lor. Această observație ar putea fi explicată prin faptul că cele două fosfolipaze hidrolizează selectiv diferite părți ale moleculelor fosfolipidice [fosfolipaza A produce clivajul legăturilor  $\beta$ -esterice, pe cînd fosfolipaza C produce clivajul grupărilor hidrofilice exterioare (111)]. Aceste observații par a fi destul de edificatoare asupra faptului că funcția receptorilor prostaglandinici din mem-



branele celulare implică sfigomielina într-o măsură mai importantă și că implicația ei în acest proces are mai mult decît un caracter cofactorial, are un caracter specific. Alți agenți, neenzimatici, în stare să inducă modificări chimice în proteinele membranice, cum sînt NEM (dar nu și alți agenți alchilanți ai grupărilor SH), tetranitrometanul, dinitrofluorobenzenul și anhidrida acetică, inhibă funcția acestor receptori, ceea ce arată că radicalii, tirozil, histidil, amino și triptofanul (izolat sau în cooperare), nu însă și grupările SH, sînt implicați, de asemenea, în interacțiunea receptor-PGF<sub>2α</sub> în membranele celulare din *corpus luteum* (1420) și, ceea ce este mult mai important, arată că receptorii prostaglandinici din membranele celulare (sau din zona citoplasmatică imediat submembranică) prezintă particularități funcționale însemnate de la un tip de celulă la altul (de exemplu, celula musculară netedă și celula endocrină). În cursul cercetărilor sale privind receptorii pentru prostaglandine din *corpus luteum*, Rao (1417) a observat că, în absența Ca<sup>2+</sup>, specificitatea lor pentru aceste prostaglandine și capacitatea lor de a le fixa scad foarte mult. Dintre cele două categorii de receptori pentru PGF<sub>2α</sub> din *corpus luteum*, menționate mai înainte, numai receptorii cu afinitate mare și capacitate mică prezintă o dependență evidentă față de cationi, iar cationii bivalenți par a fi mai eficienți decît cei monovalenți în influențarea acestor receptori. Dependența lor de acești cationi nu are, în prezent, o explicație certă. Este posibil ca existența unor efecte alosterice între centrii membranici care fixează cationii și receptorii pentru PGF<sub>2α</sub> să producă modificări conformaționale în membrana celulară în stare să reveleze receptorii pentru PGF<sub>2α</sub> cu afinitate mare (1417, 1551). Din punct de vedere funcțional, se poate face analogie între receptorii pentru PGF<sub>2α</sub> din *corpus luteum* și receptorii pentru angiotensină II (AT II) din corticala renală (582), la care însă dependența cationică este determinată de K<sup>+</sup> și Na<sup>+</sup>. Dependența cationică a receptorilor prostaglandinici poate fi considerată ca un fenomen fiziologic, fiindcă forța ionică și concentrațiile cationilor bivalenți în țesuturi (923, 1753) sînt suficient de înalte pentru a putea menține o înaltă afinitate la nivelul acestor receptori.

În cercetări recente pe eritrocit, Bito și Baroody (197) au furnizat date care demonstrează că membrana acestuia este impermeabilă pentru prostaglandinele din seria E



și seria F și, foarte probabil, și pentru cele din celelalte serii, ceea ce ar putea însemna că receptorul prostaglandinic este localizat în membrana eritrocitară. Există însă alte observații care pun în discuție această concluzie sub mai multe aspecte. Astfel, Änggård și colab. (73) au arătat că prostaglandinele sînt sintetizate predominant nu numai în plasmalema celulelor din papilele renale, ci și în fracțiunea lor subcelulară care constă din membranele reticulului endoplasmic (aceste două tipuri de membrane nu pot fi separate complet prin metodele actuale) și au conchis că, după sinteză, prostaglandinele sînt eliberate în citoplasmă. Ulterior, Crowshaw (390) a constatat că prostaglandinele sintetizate de aceste formații nu se acumulează în fragmentele de medulară renală incubate cu acid ( $^{14}\text{C}$ )-araidonic [aproape toată cantitatea de ( $^{14}\text{C}$ )- $\text{PGF}_{2\alpha}$  și ( $^{14}\text{C}$ )- $\text{PGE}_2$  rezultată din încorporarea acestui acid se află în mediul de incubare], ceea ce îndreptățește concluzia că în aceste celule are loc un transport activ de prostaglandine prin plasmalema din interior spre exterior. Existența transportului activ de prostaglandine în acest sens în celulele medulare renale pare a găsi o confirmare și în alte observații ale lui Bito (190, 194), care a arătat în experiențe *in vitro* că eliminarea ( $^3\text{H}$ )-prostaglandinelor se produce chiar în condiția saturației mediului de incubare cu prostaglandine și că ea nu este împiedicată de temperaturi joase. Totuși, observațiile prezentate mai sus nu constituie o dovadă directă, indubitabilă, a faptului că prostaglandinele sintetizate în sistemul de membrane al celulelor medulare renale (plasmalema, reticulul endoplasmic) sînt mai întîi eliberate în citoplasmă și, după aceea, eliminate din celule prin intervenția acestui sistem de transport activ transmembranic. Mai curînd aceste observații constituie dovada faptului că membranele celulare nu sînt simetrice din punct de vedere chimic și că sintetizează prostaglandinică, un sistem enzimatic aflat în membrana celulară și care va fi descris în capitolul următor, prezintă o anumită polaritate, care în funcție de orientarea ultimei sale părți, face ca prostaglandinele să fie eliberate în mod preferențial în exterior (spațiul extracelular și lumenul reticulului endoplasmic) și nu în interior (citoplasmă) (fig. 13). Ipoteza unei orientări polare a sistemului sintezei prostaglandinice în membrana celulară (194) oferă o explicație mai logică observațiilor experimentale prezen-



# INTERN MEMBRANA EXTERN

▨ = PG - Transportor

▤ = Sintetază

PG<sub>p</sub> = Precursor

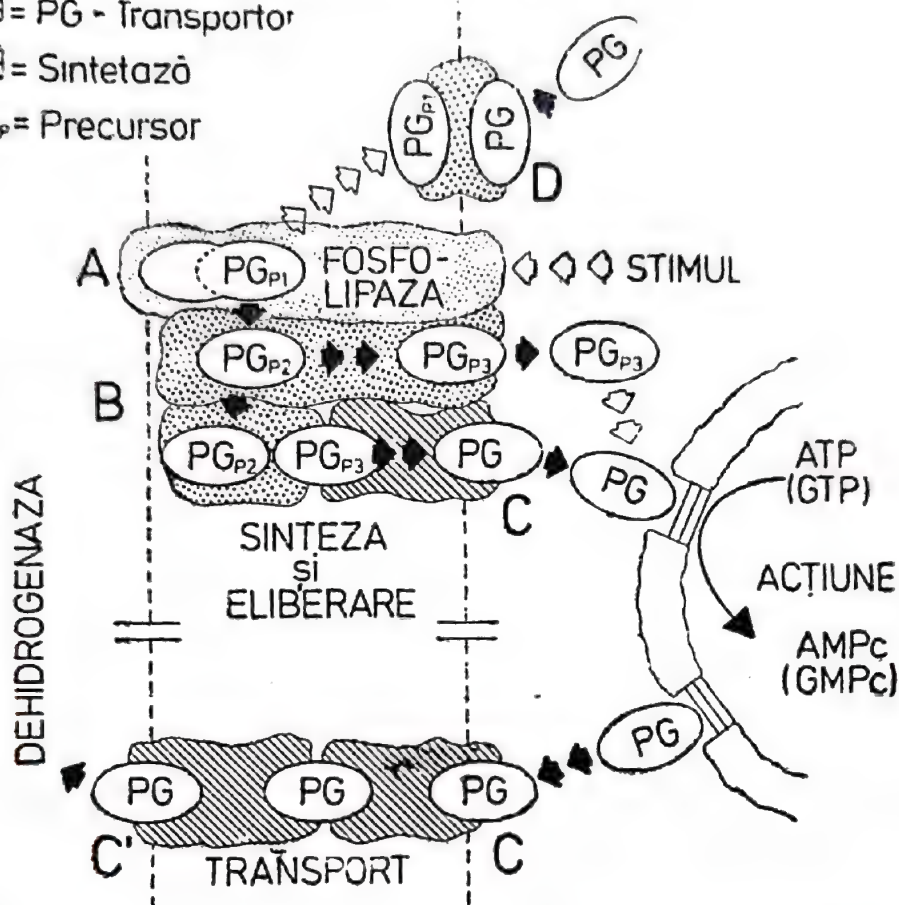


Fig. 13. Model membranar de sinteză a prostaglandinelor, eliberare unidirecțională, acțiune și transport transmembranar al acestora. Stimularea adecvată a unui segment fosfolipazic (A) duce la eliberarea unui precursor prostaglandinic (PG<sub>p1</sub>), care este transferat direct la un al doilea segment având activitate de sintetază prostaglandinică al unui complex enzimatic (fosfolipază-sintetază prostaglandinică) din membrana celulară. Ultimul segment al acestui complex enzimatic se află pe suprafața externă a membranei, astfel încât prostaglandinele, în formă activă sau sub formă de precursori imediați, sînt eliberate numai în spațiul extracelular sau în lumenul reticulului endoplasmic. Ultima etapă a eliberării lor ar putea fi mediată de molecule speciale transportoare (C). În mod alternativ, precursorii prostaglandinici ar putea să difuzeze prin membrana celulară spre complexul enzimatic la nivelul suprafeței externe a acesteia. În unele celule, transportul transmembranar al prostaglandinelor s-ar putea efectua spre zonele de metabolizare. Într-o astfel de eventualitate, ar putea interveni procese de transport activ în sensul C → C' [după Bito (194)].

tate mai sus și, pe deasupra, constatării că țesutul pulmonar este în stare să elimine cantități considerabile de prostaglandine nemodificate metabolic (63, 164, 1488), în ciuda faptului că el conține mari cantități (și o intensă activi-

tate) de 15-hidroxi-prostaglandindehidrogenază (78, 793, 795), precum și a constatării că traversarea plămînului de către prostaglandine are un caracter selectiv (1174). Potrivit acestei ipoteze, prostaglandinele sau precursorii lor imediați (endoperoxizi lipidici) nu trebuie să treacă prin citoplasmă înainte de eliberarea lor în mediul extracelular pentru a nu fi expuse atacului direct al dehidrogenazelor sau al altor sisteme enzimaticice citoplasmaticice ori mitochondriale. Dat fiind că datele experimentale ale lui Änggärd și colab. (66) se referă la o suspensie de membrane plasmaticice puternic contaminate cu fragmente de membrane ale reticulului endoplasmatic, nu este posibil să se stabilească precis care anume dintre ele au capacitatea de a sintetiza prostaglandine, dar este probabil să aibă această capacitate și unele și altele. După cum se știe, producția de prostaglandine este dependentă de eliberarea lor (ca atare sau sub formă de precursori imediați) din structurile membranice de care sînt fixate, iar acest proces se realizează ca urmare a unor stimuli mecanici și/sau chimici, mai mult sau mai puțin specifici. Este puțin probabil ca acești stimuli să acționeze asupra porțiunilor profunde ale reticulului endoplasmic și, de aceea, este de presupus că, chiar dacă sintetazele prostaglandinice ale ambelor tipuri de fracțiuni membranice au activități identice, acești stimuli acționează în primul rînd asupra sistemului enzimatic din plasmalemă și regiunile reticulului endoplasmic învecinate cu aceasta (194). De aceea, se poate considera că acțiunea prostaglandinelor nu reclamă în mod obligatoriu penetrația prin membranele celulare, indiferent dacă este vorba de prostaglandine exogene. S-a arătat mai înainte că acțiunea prostaglandinelor este mediată de sistemul AC—AMPc—FDE, iar activarea acestui sistem poate fi realizată fără traversarea membranei celulare de către prostaglandine, dat fiind că „jumătatea receptoare” a acestui sistem (AC) se află localizată pe suprafața externă a plasmalemei (fig. 13).

Cele relatate mai sus nu exclud posibilitatea ca, în anumite țesuturi (ochi, creier, organele reproducătoare la femele etc.), accesul prostaglandinelor la structurile-țintă să implice traversarea de către ele a unor bariere celulare, eventualitate în care pot interveni procese active de transport transmembranic al prostaglandinelor, care ar facilita acest acces. De exemplu, este cunoscut că absorbția prosta-



glandinelor de către mucoasa vaginală la iepuroaice este saturabilă, ceea ce înseamnă că procesul trebuie să fie mediat de un sistem celular transportor (206). Un astfel de sistem a fost evidențiat și în bariera hematoencefalică (201), ca și în barierele fluidelor intraoculare (205). Asupra acestor aspecte se va reveni în detaliu în capitolele următoare.

În timp ce receptorul prostaglandinic este plasat pe membrana celulară, iar sistemul enzimatic  $AC-AMPc-FDE$  și acela al sintetazei prostaglandinice sînt orientate spre exteriorul celulei, deci în timp ce acțiunile prostaglandinelor se desfășoară la suprafața celulei, catabolismul lor se desfășoară în mod cert în interiorul ei. De exemplu, conversiunea rapidă a prostaglandinelor din seriile E și F în 15-ceto-derivații lor în țesutul pulmonar implică, în mod necesar, transferul prostaglandinelor din capilarele pulmonare în celulele pulmonare în cursul unei singure treceri a singelui prin plămîni. Un transport transmembranic atît de rapid nu se poate produce în lipsa unui sistem membranic activ de transport. [Problema se pune în același mod și pentru alte organe care participă la metabolizarea și excreția prostaglandinelor, cum sînt ficatul și rinichiul (190, 194).] Faptul că prostaglandinele endogene pot fi eliberate de plămîn într-o formă nemetabolizată nu este explicabil decît prin două alternative: (1) în cazul unei eliberări masive de prostaglandine concentrația lor locală, pericelulară, depășește capacitatea funcțională a sistemului de transport transmembranic și (2) în eventualitatea că prostaglandinele sînt eliberate sub forma unor precursori, cum sînt endoperoxizii prostaglandinici, care nu pot fi transportați de sistemul membranic, specific, aceștia pot fi convertiți în prostaglandine, extracelular, după ce vor fi depășit locul în care se desfășoară procesul de transport transmembranic.

În concluzie, evidența experimentală disponibilă astăzi sprijină ipoteza că prostaglandinele sînt eliberate, ca atare sau sub forma unor precursori imediați, direct în lichidul extracelular, acționează, fie la locul eliberării, fie la distanță, asupra receptorilor specifici aflați pe suprafața externă a celulelor și, după aceea, pătrund în celulă numai pentru a fi metabolizate și eliminate din organism. Se poate spune, prin urmare, că mecanismul tipic al eliberării și acțiunii prostaglandinelor nu implică acumularea

lor intracelulară și traversarea ulterioară a plasmalemei, aceste substanțe jucînd rolul de mediatori exclusiv extracelulari.

## Proprietăți biologice majore ale prostaglandinelor

În afară de faptul că prezintă o foarte largă gamă de efecte farmacologice, prostaglandinele fac parte dintre cele mai active substanțe naturale cunoscute: unele dintre ele își manifestă efectele în concentrații de ordinul 0,01 ng/ml *in vitro* și de ordinul 10 ng/kg *in vivo* (1154). Cu toate că mecanismele acestor diverse efecte nu sînt complet elucidate și, deci, în multe cazuri nu se poate face o distincție între ceea ce ar fi acțiune farmacologică și ceea ce ar fi acțiune fiziologică, aceste efecte constituie temeiul tentativelor din ce în ce mai insistente, pe de o parte, de a se stabili funcțiile fiziologice fundamentale ale acestor compuși și, pe de altă parte, de a se lărgi sfera aplicațiilor lor clinice.

Aplicațiile clinice cărora li se acordă în prezent o atenție deosebită sînt bazate pe efectele prostaglandinelor asupra structurilor musculare nestriate, efecte care stau la baza acțiunii acestor compuși asupra musculaturii inimii și vaselor, a bronhiilor, a tubului digestiv, a organelor reproducătoare și a căilor excretoare.

În general, prostaglandinele au efecte cronotrop și inotrop pozitive, măresc debitul cardiac, presiunea arterială sistemică și pulmonară, presiunea venoasă și permeabilitatea capilară (1235). Însă, unele prostaglandine din seriile A și E ( $\text{PGA}_2$  și  $\text{PGE}_2$ ) s-au dovedit a scădea presiunile arterială și venoasă sistemică și a crește debitul sanguin coronarian și regional (156, 491, 520, 774, 881, 1029, 1235, 1279, 1769, 1772), ceea ce justifică speranța de a se face din aceste prostaglandine agenți foarte utili în tratamentul bolnavilor cu hipertensiune arterială esențială (1029) și afirmația lui Carr (299), potrivit căreia „dacă  $\text{PGA}_2$  sau o prostaglandină similară ar putea fi preparată în așa fel încît să fie administrabilă *per os*, aceasta ar fi un agent hipotensiv ideal”. Mecanismul de acțiune al prostaglandinelor hipotensoare implică nu numai relaxarea mușchiului neted



vascular (774, 793, 795, 1652, 1657, 1769, 1772), ci și creșterea debitului urinar și a excreției de  $\text{Na}^+$  cu scăderea consecutivă a volemiei (1029, 1030, 1223).

Asupra musculaturii bronșice prostaglandinele au aproximativ aceleași efecte ca și asupra musculaturii vasculare.  $\text{PGF}_{2\alpha}$  produce bronhoconstricție și potențează efectul bronhospastic al histaminei la animalele de laborator, în timp ce  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  produc bronhodilatație, ceea ce ar justifica aplicarea acestora din urmă în tratamentul astmului bronșic (1235, 1279). Ultimele două prostaglandine produc, de asemenea, vasoconstricție în mucoasa nazală, de aceeași intensitate ca și aceea produsă de A, dar de o durată considerabil mai lungă (1235). Acest efect „dezobstructiv” nazal se conjugă cu efectul bronhodilatator, ceea ce ar constitui condiția optimă a unei intervenții terapeutice în astmul bronșic.

Prostaglandinele activează motilitatea gastrică și intestinală și produc astfel vărsături și diaree (1235). În același timp, ele scad aciditatea gastrică. Mai precis,  $\text{PGA}_1$ ,  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$  și derivatul 16,16-dimetil- $\text{PGE}_2$  s-au dovedit a inhiba secreția gastrică la câine și a preveni formarea ulcerelor gastrice la șobolan (1057, 1251, 1431), iar 15(R)-metil- $\text{PGE}_2$  s-a dovedit a fi un inhibitor puternic al secreției gastrice la om (1279).

În ceea ce privește aparatul urinar, prostaglandinele cresc debitul sanguin renal, realizând o redistribuție intrarenală a acestuia și măresc diureza, natriureza și kaliureza. În comparație cu vasopresina, ele acționează antagonic (1235).

Prostaglandinele au fost incriminate în susținerea actului sexual la bărbat (vasodilatația organelor genitale în cursul coitului și contracția mușchiului neted al veziculelor seminale în cursul ejaculării) (486, 588) și fertilitatea masculină (la bărbați hipofertili s-au evidențiat concentrații reduse de prostaglandine în lichidul seminal) (277, 708, 709). Însă, observațiile clinico-experimentale acumulate pînă în prezent nu permit să se stabilească dacă în funcția organelor genitale masculine ele au un rol fiziologic sau desfășoară numai efecte farmacologice.

Mult mai concludente sînt cunoștințele actuale privind efectele prostaglandinelor asupra aparatului genital feminin. Ele au efecte oarecum diferite asupra miometrului, după specia animală și după cum animalul se află în afara sau

în cursul gestației (1154). În ultima eventualitate, se scontează pe o largă aplicare clinică a trei dintre prostaglandine:  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Acestea apar în lichidul amniotic în concentrații ridicate în cursul travaliului uterin (890, 900) și, în doze farmacologice, s-au dovedit a stimula puternic uterul gravid la termen, când se administrează intravenos (490, 893, 908), *per os* (894), intravaginal (906) sau subcutanat ori intramuscular (894, 908). Indiferent de calea de administrare, ele produc contracții uterine de intensitate și durată suficientă pentru a realiza expulzia normală a fătului. Contracțiile uterine și dilatația colului uterin produse de prostaglandine nu se deosebesc cu nimic de cele produse în condiția unei nașteri normale (490, 893). Greșurile, vărsăturile, diareea și hipertonia uterină sînt efecte secundare, care se produc într-un procent redus în cursul inducerii travaliului uterin prin administrare de prostaglandine. Față de  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGE}_2$  este preferabilă în acest scop, pentru că acționează în doze de 10 ori mai mici ( $5 \mu\text{g}/\text{min}$  față de  $50 \mu\text{g}/\text{min}$ ) și, din această cauză, riscul producerii efectelor secundare indezirabile este mult mai puțin însemnat (893). Hipertonia uterină indusă de aceste prostaglandine într-o astfel de circumstanță este ușor reversibilă și ea nu se mai produce dacă tratamentul se face discontinuu (1279).

Acțiunea acestor prostaglandine asupra uterului gravid este de tip oxitocinic (276). În privința acestei acțiuni s-au făcut numeroase studii comparative între prostaglandinele menționate și oxitocină. Din aceste studii a rezultat, de exemplu, faptul prezentat mai sus, și anume că  $\text{PGE}_2$  este de 10 ori mai activă decît  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (893).

$\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ca și unii analogi sintetici ai lor [15-metil- $\text{PGE}_2$ , 15-metil- $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\omega$ -homo- $\text{PGE}_1$  (948)], pot fi administrați, cu o eficiență de 90%, și în scopul de a provoca avortul în primul și cel de-al doilea trimestru al sarcinii. În cazurile în care ele sînt eficace, avortul este complet, fără retenție placentară (490, 901, 1154, 1280, 1461, 1841, 1843). Dozele necesare în acest caz sînt mai mari (20 mg  $\text{PGE}_2$ , 50 mg  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) decît acelea necesare în cazul sarcinii la termen (893), efectul producîndu-se indiferent de calea de administrare (intravenos, subcutanat, intramuscular, intravaginal, intraamniotic sau intrauterin). Dat fiind riscul crescut al efectelor secundare indezirabile în acest caz, este recomandabil să se evite ad-



ministrarea sistemică a prostaglandinelor și să se administreze local (intravaginal sau intrauterin). Administrate pe această cale, la intervale de 2—3 ore,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  produc avortul într-un interval de 15 ore. Esterii metilici ai  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  au acțiune mai intensă și de mai lungă durată decât prostaglandinele respective în introducerea avortului terapeutic.

Administrarea  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în perioada de 2—7 zile de la întârzierea menstruației este urmată de sîngerare vaginală și uterină și negativarea testului de sarcină (895), ceea ce demonstrează că ele au un deosebit potențial antifertilizant; prin administrare intravaginală lunară, într-un anumit moment al ciclului menstrual, ele pot anula o eventuală sarcină recentă.

Așa cum menționam mai sus, acțiunea prostaglandinelor asupra miometrului uman este diferențiată în funcție de starea fiziologică a acestuia. Astfel,  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$ , care măresc tonusul și stimulează motilitatea uterului gestant, au efect inhibitor *in vitro* asupra tonusului și contractilității uterului în afara gestației (484), efectul fiind mai evident în perioada de ovulație (273), dar au efect stimulator *in vivo* (485), efectul fiind, de asemenea, mai evident în perioada de ovulație. Dimpotrivă,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  mărește tonusul și stimulează motilitatea uterului indiferent de starea funcțională a acestuia. De asemenea,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  s-a dovedit a stimula *in vitro* steroidogeneza în *corpus luteum*, în timp ce *in vivo* ea are efect luteolitic (1235). Efectul luteolitic al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este pus pe seama vasoconstricției provocate de această prostaglandină în ovar (1154).

Alte efecte biologice ale prostaglandinelor nu sînt mai puțin importante și este probabil ca ele să conducă la aplicații clinice în prezent neimaginabile. Este vorba în primul rînd de efectele lor asupra sistemului nervos, central și periferic, asupra glandelor endocrine, asupra unora dintre cele mai importante compartimente metabolice (metabolismul lipidic, metabolismul glucidic și metabolismul hidroelectrolitic), asupra unor sisteme hematologice, asupra presiunii intraoculare și asupra reacțiilor inflamatorii, anafilactice și alergice. Astfel, prostaglandinele din seria E ( $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$ ) induc modificări de comportament la animale și provoacă cefalee de tip migrenos la om (1235). Ele stimulează centrii hipotalamici și, prin eliberarea de *hormone releasing factors*, declanșează diverse reacții endo-

crine și metabolice. În același timp, ele inhibă reflexele spinale și eliberarea de NA (318, 719, 728, 1618, 1640) și ACh (722) la nivelul terminațiilor nervoase. (Acesta pare a fi mecanismul prin care ele deprimă efectele cardiace și vasculare ale stimulării nervoase simpatice și parasimpatice.) Acțiunea acestor prostaglandine asupra eliberării NA și ACh la nivelul terminațiilor nervoase pare a se interfera cu transportul intraneuronal de  $\text{Ca}^{2+}$ , prin intermediul căruia ar fi blocată exocitoza granulelor intracelulare care le conțin. [Acest fapt pare a fi valabil nu numai pentru celula nervoasă, ci și pentru alte celule, cum sînt celulele musculare, cardiace și striate (269, 997, 1124),  $\text{Ca}^{2+}$  fiind, probabil, numitorul comun, la scară celulară, al multiplelor acțiuni ale prostaglandinelor (1154), chiar mai mult decît este numitor comun AMPc.] Mai mult, există date experimentale care arată că NA și alte catecolamine inhibă în mod semnificativ eliberarea  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  (1149) și atestă caracterul reciproc al interacțiunii dintre prostaglandine și aminele biogene. În ceea ce privește  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , despre care se știe că produce vasoconstricție cerebrală (1235), cu toate că multe observații referitoare la relațiile ei cu mecanismele adrenergice și colinergice sînt oarecum echivoce (146, 417, 578), implicația ei în aceste mecanisme nu este exclusă (21, 56, 338).

Implicațiile prostaglandinelor în sistemul endocrin sînt, de asemenea, vaste și se pot evidenția în două planuri. Pe de o parte, ele stimulează sinteza hormonală și sinteza de AMPc în aproape toate glandele endocrine (tiroidă, paratiroidă, suprarenală și ovar), iar pe de altă parte, modulează acțiunile hormonilor respectivi, mediate de AMPc la nivelul organelor și țesuturilor efectoare (1235).

Efectele biologice ale prostaglandinelor, prezentate succint în acest capitol, ca și acelea care au fost numai menționate aici, vor fi prezentate în detaliu și analizate în capitolele următoare.

### Substanțe „prostaglandinomimetice” și substanțe în corelație

O serie de compuși lipidici și substanțe lipidosolubile avînd efecte stimulante sau inhibitoare asupra activității mușchiului neted, izolate din diverse țesuturi, au primit





denumiri corespunzătoare structurilor din care au fost izolate: așa-numitul *Darmstoff* izolat de Vogt (1762) din intestinul de broască, irina extrasă de Ambache (38, 39) din iris de iepure [substanța despre care se crede că ar fi mediatorul chimic al miozei rezistente la atropină, produsă prin stimulare antidromică a nervului trigemen (795)], și medulina izolată de Lee și colab. (1038) din medulara renală de iepure (această substanță are acțiune hipotensivă). Compuși cu acțiune stimulantă asupra mușchiului neted au fost separați și din creierul de mamifere (43, 44, 946, 1697), sângele menstrual uman (1360) și sperma de berbec (438). Cercetările ulterioare izolării acestor compuși au sugerat că prostaglandinele ar fi responsabile în cea mai mare parte, dacă nu chiar în întregime, de efectele biologice produse de *Darmstoff* (1765), irină (74), medulină (1037), lipidele extrase din creierul bovin (1487) și compușii lipidici din sângele menstrual uman (474) și sperma de berbec (1570).

În categoria acestor substanțe trebuie menționată, în mod special, o substanță cu o mare instabilitate chimică, evidențiată totuși *in vitro*, care se formează în țesutul pulmonar de cobai în cursul reacțiilor anafilactice (1373) sau al stimulării lui mecanice (1315) și în trombocite în cursul agregării lor induse de collagen sau AA (1832), substanță numită de Palmer și colab. (1315) *rabbit aorta contracting substance* (RCS), datorită puternicului său efect de stimulare a contractilității mușchiului neted din aorta de iepure. S-a presupus că această substanță ar fi un endoperoxid prostaglandinic (640, 1375), dar există argumente serioase împotriva acestei presupuneri, cu toate că unii endoperoxizi prostaglandinici s-au dovedit a avea o acțiune similară asupra acestui mușchi (973, 684, 1268, 1832). În capitolul următor, vor fi discutate aceste argumente în cadrul prezentării endoperoxizilor prostaglandinici.

## Surse naturale de prostaglandine

Prostaglandinele se găsesc, practic, la toate speciile de mamifere și în toate țesuturile și organele acestora, dar concentrațiile în care se află sînt atît de reduse, încît nu

se poate conta pe ele pentru a se obține prostaglandine în cantități satisfăcătoare, mai ales dacă se intenționează lărgirea utilizării lor în scopuri terapeutice. În prezent, nu se cunosc decît două surse potențiale de prostaglandine în măsură să creeze disponibilități mai mari de astfel de compuși. Una este sinteza chimică de prostaglandine din precursori imediați, accesibili, cu sau fără a se recurge la folosirea sintetazei prostaglandinice din țesuturi de mamifere în această operație, iar cealaltă este extragerea prostaglandinelor și a unor derivați ai lor din *Plexaura homomalla*, o specie de coral. Această descoperire surprinzătoare aparține lui Weinheimer și Spraggins (1808), care au constatat că în *P. homomalla* se află două prostaglandine în cantități relativ mari (1,3 și, respectiv, 0,2% din greutatea uscată). Aceste prostaglandine se deosebesc de prostaglandinele izolate din țesuturile de mamifere printr-o configurație „nenaturală” a radicalului de la C<sub>15</sub>: prima este o 15(R)—PGA<sub>2</sub>, iar cea de-a doua este esterul ei metil-acetat (fig. 14, la și lc). Ele nu prezintă activitățile biologice

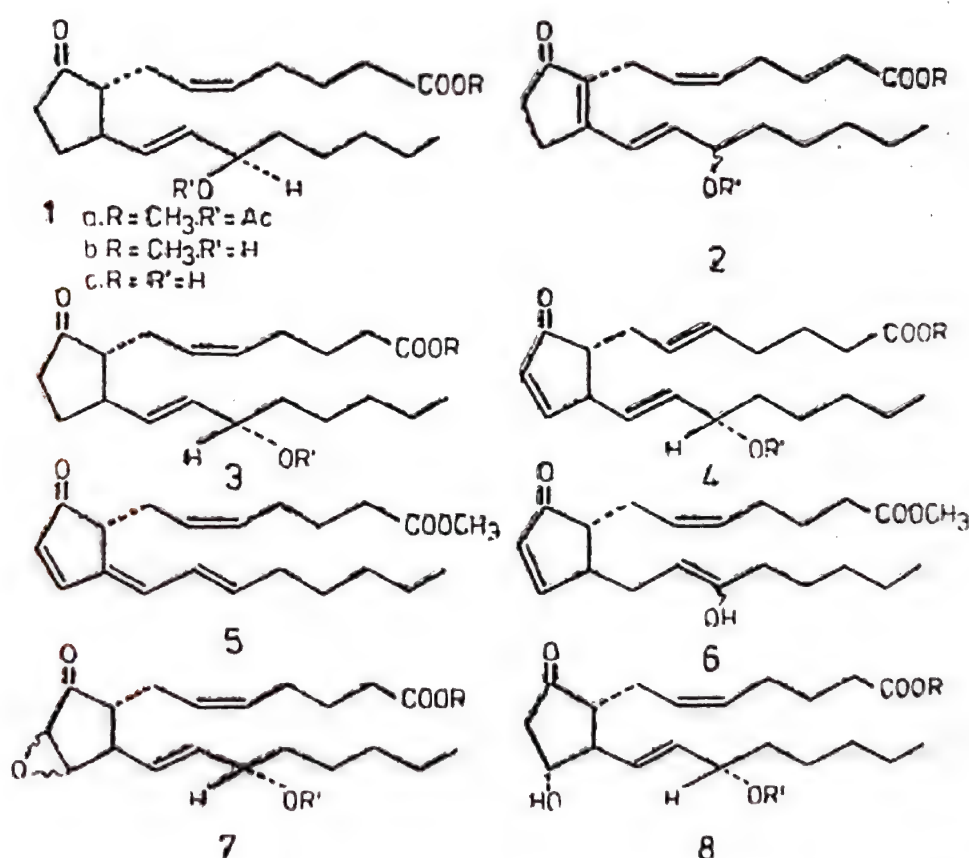


Fig. 14. Prostaglandine extrase din *Plexaura homomalla* și posibilitățile de a obține din ele prostaglandine „clasice” [după Schneider și colab. (1523)].



ale prostaglandinelor izolate de la mamifere (1234, 1239), iar rolul lor în biologia acestei specii de coral nu este cunoscut. Ceea ce face și mai enigmatică existența acestor prostaglandine este faptul că nu au fost găsite, în cantități ușor detectabile, la alte specii de coral, înrudite cu *P. homomalla* și nici la alte specii de animale marine (1523, 1808) și, de asemenea, că *P. homomalla* conține în cantitate mare (sau exclusiv) una sau cealaltă prostaglandină în funcție de zona oceanică din care provine. Astfel, în *P. homomalla* din zona Floridei se găsește aproape exclusiv esterul metilacetat al 15(R)—PGA<sub>2</sub>, care poate suferi, în anumite condiții, o hidroliză spontană cu formarea hidroximetilesterului ei (fig. 14, 1b) și, într-o fază următoare, a unei hidroxipGA<sub>2</sub> (fig. 14, 1b și 1c). Posibilitatea inversă a fost, de asemenea, demonstrată (fig. 14, 2a). Este posibilă chiar o izomerizare a esterului metilacetat al 15(R)—PGA<sub>2</sub> în esterul metilacetat al 15(R)—PGB<sub>2</sub> (1808). Pe lângă 15(R)—PGA<sub>2</sub> și derivații ei, *P. homomalla* din această zonă conține cantități mici de 15(S)—PGA<sub>2</sub> și metilesterul ei (fig. 14, 3b și 3c) (1073). În zona Mării Caraibilor, *P. homomalla* produce exclusiv 15(S)—PGA<sub>2</sub>. Numai exemplare rare de *P. homomalla* sintetizează 15(R)-izomeri și 15(S)-izomeri ai PGA<sub>2</sub> în cantități aproximativ egale. Din *P. homomalla* provenind din zona insulelor Cayman s-a izolat, în cantitate mică (0,06%), pe lângă derivații menționați ai PGA<sub>2</sub>, o PGE<sub>2</sub> (fig. 14, 8c) cu proprietăți fizice și biologice identice cu acelea ale PGE<sub>2</sub> izolată din țesuturi de mamifere. Foarte interesant este faptul că în sinteza PGA<sub>2</sub> în *P. homomalla* nu a putut fi demonstrată implicația PGE<sub>2</sub> sau a intermediarilor endoperoxidici prostaglandinici, așa cum se întâmplă în cursul sintezei ei în țesuturile de mamifere (371, 374). Din aceste specimene de coral s-a izolat și PGF<sub>2α</sub> sub formă de acid și sub formă de ester metilic, însă în cantități foarte mici (1523). Prezența 5, 6-*trans*-PGA<sub>2</sub> în acest coral, alături de 5,6-*trans*-PGE<sub>2</sub> și 5,6-*trans*-PGF<sub>2α</sub>, sugerează că el dispune de mecanisme de conversiune a celei dintâi în cele din urmă, pentru descoperirea cărora s-au făcut în ultimul timp investigații insistente (258, 1523) cu intenția de a le aplica în producerea pe scară largă de prostaglandine folosindu-se această sursă naturală.

## Capitolul II

# METABOLISMUL PROSTAGLANDINELOR

Metabolismul prostaglandinelor a fost și continuă a fi intens cercetat, dar în ciuda acestui fapt există încă numeroase aspecte neelucidate, care privesc deopotrivă biosinteza, eliberarea, degradarea și repartiția lor. Dificultățile majore în studiul prostaglandinelor rezidă în faptul că un foarte mare număr de prostaglandine și compuși în corelație (precursori și metaboliți) se află în concentrații foarte mici și greu identificabile în țesuturile și organele mamiferelor, din acest motiv nefiind posibile nici analiza lor chimică extensivă și nici investigații extensive ale metabolismului lor fără mari complicații de ordin tehnic. Prezența lor și, mai ales, separarea și identificarea lor trebuie să fie atestate prin investigații paralele cu metodologii diverse, aplicabile pentru ordinul de mărime al nanogramului sau acela al picogramului (804). La acest ordin de mărime a concentrațiilor lor, determinările biologice sînt încă indispensabile, dată fiind în această condiție superioritatea lor față de metodele fizico-chimice și enzimactice actuale (150, 161, 1363). Pentru evidențierea prostaglandinelor din seriile E și F se folosesc metode biologice care se bazează pe efectul lor stimulant sau relaxant asupra fibrei musculare netede digestive (intestin de iepure sau de cobai, segmente gastrice fundice de șobolan, colon de hamster) și, respectiv, asupra fibrei musculare netede vasculare (161, 314). Scala sensibilității metodelor biologice este cuprinsă între 10 și 50 ng. De asemenea, pentru determinarea acestor prostaglandine în produse biologice se face apel în prezent la metode enzimactice specifice radiochimice (72), radioimunologice (a căror sensibilitate poate fi mai mare chiar decît aceea a metodelor biologice) (837) și la cromatografie în fază gazoasă (528, 591, 864, 1187, 1499) și lichidă (1184) asociată cu spectrometria de masă.



## Distribuția prostaglandinelor în țesuturi și umori

Este cert că prostaglandinele sînt răspîndite în toate țesuturile și umorile umane și animale, iar faptul de a nu fi fost evidențiate încă în unele structuri nu exclude existența lor în ele. Însă, prezența prostaglandinelor într-o anumită structură nu este sinonimă cu biosinteza lor locală (1154). În cele mai multe dintre țesuturi, concentrațiile prostaglandinelor din seriile E și F nu depășesc 1 ng/g țesut proaspăt (161, 903, 905, 1154, 1506, 1507, 1518, 1839). În cantități mai mari au fost găsite în lichidul amniotic (890, 900), sîngele menstrual uman (341, 474) și lichidul cefalorahidian (794). Cele mai mari cantități de prostaglandine (100  $\mu\text{g/ml}$  sau 100  $\mu\text{g/g}$ ) au putut fi extrase însă din lichidul spermatic de om (172, 1484) și berbec (169, 275) și, respectiv, din veziculele seminale de berbec (164, 175, 176). Este de semnalat faptul că numai în lichidul seminal și veziculele seminale au putut fi izolate prostaglandine aparținînd la patru din cele șase serii cunoscute, și anume seriile E, F, A și B [inclusiv derivați hidroxilați ai PGA și PGB (161)] și că din nici un alt lichid sau țesut n-au fost izolate în bloc aceste prostaglandine. Țesuturile din care au fost izolate și identificate prostaglandine sînt: plămînul de ovine ( $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (63, 73, 164), plămînul de bovine ( $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGF}_{3\alpha}$ ) (1488), plămînul de cobai, porc, maimuță, om ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (63, 164), creierul bovin ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (1487), creierul canin ( $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (1330), ficatul canin ( $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (1330), splina canină ( $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (415, 578), timusul de capră ( $\text{PGE}_1$ ) (173), medulara și corticala renală de iepure ( $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (409, 669, 1037, 1259, 1726), irisul ovin ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (74), uterul de cobăiță ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (219, 1390), uterul de oaie ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (215, 798), endometrul uman și vasele sanguine placentare și ombilicale umane ( $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (474, 891, 898, 1724). Concentrațiile prostaglandinelor în același țesut pot prezenta diferențe considerabile. De exemplu, în plămînul ovin  $\text{PGF}_{2\alpha}$  reprezintă partea majoră, în timp ce au putut fi detectate doar urme de  $\text{PGE}_2$  (73). În creierul de cîine, pisică și pui de găină, prostaglandinele sînt prezente în toate regiunile (771, 804) și sînt eliberate spontan în lichidul cefalorahidian (770). În acest țesut ele au fost detectate în numeroase subfracțiuni celulare; de exemplu, în homogenat

total de creier de iepure,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  a fost izolată în special din subfracțiunea citoplasmatică (780), iar în celulele corticale cerebrale de șobolan ea a fost izolată în special din subfracțiunile mitocondrială și microzomală (911). În medulara renală de iepure,  $\text{PGE}_2$  este localizată în special în zona ei internă (concentrația ei fiind în medie de  $10\mu\text{g/g}$  țesut), unde se află o cantitate de aproximativ patru ori mai mare decât în zona ei externă (concentrația ei fiind în medie de  $2,7\mu\text{g/g}$  țesut) (864, 1727). În lichidul menstrual uman au fost găsite, de asemenea,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și se presupune că ele rezultă dintr-o biosinteză endometrială crescută în cursul menstruației, dat fiind că în lichidul menstrual ele se găsesc în cantități mult mai mari decât în endometru înainte de descuamația sa (474, 1724). Au fost izolate prostaglandine și din peretele gastric și intestinal, suprarenale, tiroidă, ovare și măduva spinării (1154, 1506, 1507, 1518, 1839).

Nivelul plasmatic global al prostaglandinelor la omul normal a fost stabilit la  $0,7-2,5\text{ ng/ml}$  (1719), dar aceste cifre sînt controversate. De exemplu, la șobolan (1296, 1505), hamster (1508) și maimuță (95, 284) s-a constatat că nivelul prostaglandinelor din seriile E și F este de  $6-10$  ori mai mare în ser decât în plasmă, în timp ce la om (284, 375) și șoarece (795) nu au putut fi semnalate asemenea diferențe, dar între concentrațiile acestor prostaglandine raportate pentru ser (255, 256, 649) și pentru plasmă (1537) la femeile însărcinate există discrepanțe foarte mari (761). Se pare că aceste concentrații sînt influențate într-o foarte mare măsură de specie, de condiția organismului și de condițiile în care este preparat serul sanguin (309, 1505, 1508, 1509, 1534, 1556), pentru că s-a constatat că, în timpul desfășurării procesului de coagulare sanguină *in vitro*, trombocitele eliberează  $\text{PGE}$  și  $\text{PGF}$  în ser (1527, 1557, 1572, 1577). Ritmul creșterii concentrației de prostaglandine în ser, ca urmare a eliberării lor de către trombocite, este de aproximativ  $35\text{ pg/ml/oră}$  (incubație la  $23^\circ\text{C}$ ), dar procesul poate fi prevenit într-o mare măsură (nu anulat!) prin incubație la  $4^\circ\text{C}$ , chiar și pentru o durată de 24 ore (309). Pentru a se evita „supraîncălcarea” probelor de ser cu prostaglandine după prelevarea sîngelui s-a propus ca prelevarea să se facă pe un inhibitor de sintetază prostaglandinică (indometacin, naproxen) (1505, 1556), dar s-a ajuns totuși la concluzia că, deși concentrațiile de prostaglandine



în plasma sanguină sînt mai mici decît în serul sanguin și, ca atare, dozarea lor este, din punct de vedere tehnic, mai pretențioasă, folosirea sîngelui heparinat în acest scop rămîne mijlocul cel mai indicat pentru investigarea lor în sînge, pentru că în serul sanguin se găsesc valori comparativ mult mai mari și mai puțin reproductibile, chiar dacă el este separat imediat după recoltarea sîngelui (1505, 1508). Metodele radioimunologice furnizează cifre mai mari ale nivelului prostaglandinelor în plasmă. Astfel, pentru  $\text{PGA}_2$  limitele de concentrație în plasma umană, stabilite prin astfel de metode, sînt 1,3–2,5 ng/ml (1033), iar pentru  $\text{PGE}_2$  ele sînt 1,0–2,4 ng/ml (1864).

La om, după administrare intravenoasă cu ritm constant, nivelul plasmatic al prostaglandinelor variază în mod considerabil, de la caz la caz. Astfel, Wiqvist și colab. (1840) au constatat că administrarea intravenoasă de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la femei gravide, în al doilea trimestru al sarcinii, cu un ritm de 75  $\mu\text{g}/\text{min}$ , timp de 10 ore, realizează un nivel plasmatic variind între 1,7 și 10,4 ng/ml. Plecînd de la această observație, un calcul simplu arată că organismul are o foarte mare capacitate de neutralizare a prostaglandinelor: în ciuda faptului că administrarea  $\text{PGF}_{2\alpha}$  a fost continuă, nivelul plasmatic s-a situat între 10 și 50% din nivelul plasmatic pe care cantitatea administrată l-ar fi realizat în lipsa existenței unor mecanisme de neutralizare. Un alt fapt care atestă existența acestor mecanisme este scăderea bruscă a concentrației sanguine a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în prima oră după sistarea administrării ei (fig. 15). Cu toate că datele de pînă acum nu evidențiază constituirea de stocuri intracelulare sau intratisulare de prostaglandine, este de presupus că neutralizarea imediată a prostaglandinelor se produce, pentru cele mai multe dintre ele, printr-un proces fizic de captare tisulară, așa cum se întîmplă în cazul catecolaminelor (1131). De exemplu, s-a putut demonstra că, după administrare subcutanată de  $(^3\text{H})\text{—PGE}_1$  la șobolance, cel mai mare nivel de radioactivitate se realizează în rinichi și ficat și că niveluri considerabil mai scăzute pot fi evidențiate în alte organe, cum sînt plămînul, hipofiza, glandele suprarenale, ovarul și uterul, niveluri care, totuși, s-au dovedit a fi mult superioare aceloră din creier, mușchi scheletic, timus și țesut adipos (1486).

Procesul de captare tisulară a prostaglandinelor din sînge este cuplat cu un proces de degradare chimică, a cărui

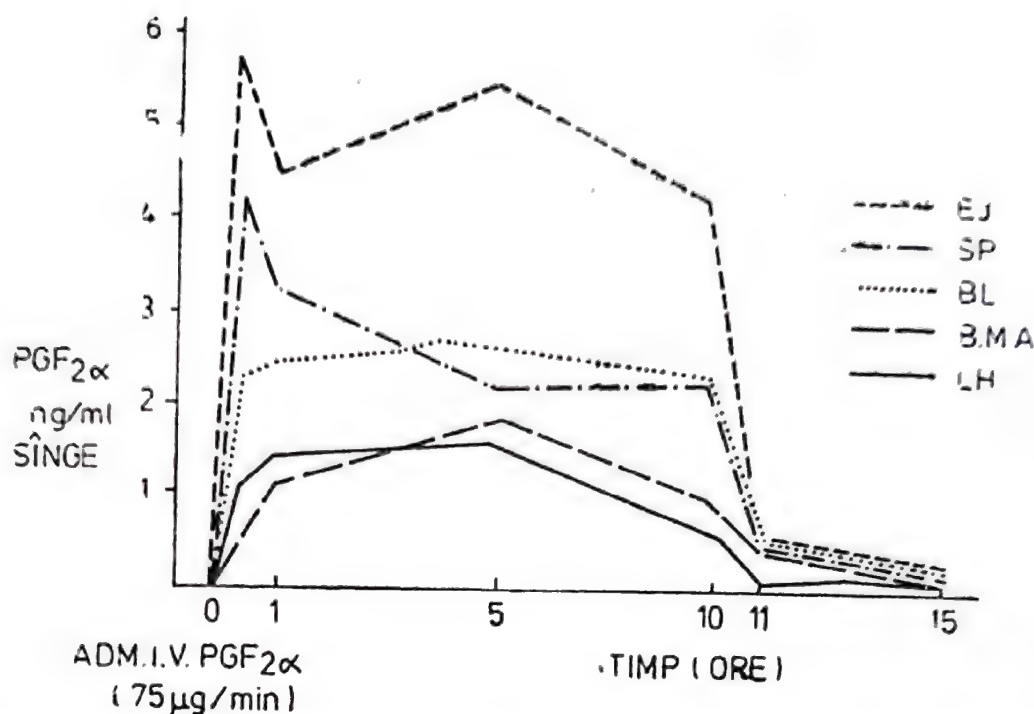


Fig. 15. Concentrația  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în sânge la femei gravide, în al doilea trimestru, în cursul administrării intravenoase a acestui compus. Ritmul de administrare a fost  $75 \mu\text{g}/\text{min}$  și a fost menținut timp de 10 ore. Curbele reprezintă cazuri individuale [după Wiqvist și colab. (1846)].

primă etapă se desfășoară chiar în sângele circulant. Capacitatea sîngelui de a neutraliza prostaglandinele nu este însă identică pentru toate speciile de animale și nici pentru toate tipurile de prostaglandine. De exemplu, s-a constatat că prin incubarea  $\text{PGE}_1$  cu sânge total uman activitatea ei este anulată complet după trei ore (765), în timp ce în cursul incubării  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGA}_2$  cu plasmă de pisică  $\text{PGE}_1$  își păstrează 80% din activitatea biologică după trei ore, iar  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGA}_2$  pierd aproximativ 50% din activitatea lor biologică în primele 30 de minute, dar își păstrează aproximativ 20% din activitate după două și, respectiv, trei ore (861). În continuare incubarea  $\text{PGA}_1$  cu sânge uman *in vitro* duce la formarea unui compus hidrosolubil, a cărui concentrație crește proporțional cu durata incubării (590) și care, luînd în considerație cantitățile foarte mari de glutatyon redus existente în mod normal în circulație la om (267–319 mg/1000 ml), ar putea fi un compus de conjugare a  $\text{PGA}_1$  cu glutatyonul, compus realizat pe cale enzimatică și, probabil într-o mai mică măsură, chiar pe cale neenzimatică (278).

Există, de asemenea, date care demonstrează că unele prostaglandine sînt captate din sângele circulant de către



țesutul pulmonar, țesutul hepatic și alte țesuturi. Astfel, s-a constatat că la câine, pisică, șobolan și iepure,  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (care au o remarcabilă stabilitate în sânge!) sînt extrase din sânge în proporție de 90—95% în cursul unei singure treceri a acestuia prin plămîn (75, 518, 1486) și în proporție de 80% în cursul trecerii acestuia prin ficat (1734). Extracția prostaglandinelor din sânge de către plămîn și ficat nu pare a fi însă un proces general, ci se produce în mod diferențiat în funcție de seria de prostaglandine și specia animală. De exemplu, spre deosebire de prostaglandinele din seriile E și F,  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGA}_2$  nu sînt captate de țesutul pulmonar în cursul trecerii sîngelui prin plămîn la câine și pisică (797, 1174), dar sînt captate și metabolizate în cursul trecerii prin plămînul de cobai (1292) și iepure (634). La această ultimă specie, 50—65% din  $\text{PGA}_1$  este metabolizată în plămîn în cursul unei singure treceri a sîngelui, cu formarea unui compus de sulfoconjugare a unui catabolit al acestei prostaglandine (se pare, 13, 14—dihidro-15-oxo- $\text{PGA}_1$ ) cu glutathionul (278, 634).  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGA}_2$  sînt însă captate din sânge în proporție de 50—90% de către țesutul hepatic (797). Aceste observații explică de ce scăderea presiunii arteriale prin administrare de prostaglandine hipotensoare este mai mare atunci cînd ele se administrează intraarterial decît atunci cînd se administrează intravenos la toate speciile de mamifere (297, 518, 793, 807). În consecință, cu toate că sînt inactivate în sânge într-o măsură ceva mai mare, prostaglandinele din seria A, eliberate din țesuturi în sângele venos efluent, par a ajunge la structurile sensibile, efectoare, mai ușor decît cele din seriile E și F, pentru că ele sînt captate de ficat și plămîn în proporție mult mai redusă decît acestea din urmă (793, 795). Din acest punct de vedere, prostaglandinele din seria A par a avea regimul circulant al hormonilor glandulari, în timp ce prostaglandinele din seriile E și F par a avea regimul circulant al hormonilor tisulari.

### Transportul prostaglandinelor prin membranele biologice

Probleme deosebit de importante privind transferul transmembranic al prostaglandinelor sînt ridicate de prostaglandinele cerebrale. Așa cum s-a arătat, creierul sintetizează

prostaglandine, pe care le eliberează în lichidul cefalorahidian și superfuzatul cortical (345, 770). Acumularea prostaglandinelor în lichidul cefalorahidian și, implicit, în lichidul extracelular cerebral ar produce însă profunde tulburări fiziologice, așa cum au dovedit rezultatele aplicării lor locale sau ale administrării lor interventriculare, care au avut drept consecințe tulburări ale reglării termice (513), perturbații ale eliberării mediatorilor chimici și ale influxului nervos (96, 168) și, în doze mai mari, sedare, catatonie, tulburări de comportament (342, 791). Prin urmare, inactivarea intracerebrală sau eliminarea prostaglandinelor din lichidul extracelular cerebral și lichidul cefalorahidian este esențială pentru desfășurarea normală a funcțiilor sistemului nervos central. Însă, evidența experimentală curentă conține unele date care arată că creierul are o foarte redusă capacitate de a cataboliza prostaglandinele sau, pentru unele dintre ele, nu are o astfel de capacitate (1243). Mai mult, însuși faptul că prostaglandinele biologic active pot fi detectate în lichidul cefalorahidian și în superfuzatul cortical (342) demonstrează că ele nu sînt efectiv inactivate în creier și că existența lor, în concentrații mici, în aceste lichide este condiționată de rapiditatea transferului lor prin bariera hematoencefalică (190, 194). Pentru substanțele care pot traversa, cu restricție mică, membranele celulare, un flux atît de rapid prin bariera hematoencefalică poate fi realizat prin simple procese de difuziune (194), dar acest mecanism nu pare a fi deloc eficient pentru prostaglandine, care s-au dovedit a fi incapabile să traverseze membrane celulare simple, ca membrana eritocitară (199), ceea ce înseamnă că membranele celulare elementare sînt impermeabile pentru ele, tocmai pentru că nu dispun de mecanisme complexe de transfer transmembranic. În consecință, este logic să se presupună că transferul prostaglandinelor prin bariera hematoencefalică se face prin mecanisme complexe, cum sînt cele cunoscute sub numele de procese de transport facilitate sau procese de transport mediate (de un transportor activ) (194), cu atît mai mult cu cît acest tip de mecanism de transfer al prostaglandinelor a fost demonstrat *in vitro* în cazul unor membrane biologice (189, 193) și cu atît mai mult cu cît s-a observat că plexurile coroide pot acumula, împotriva unui gradient de concentrație, prostaglandine nemodificate chimic (190, 193). Dovada certă a acestui mecanism de transfer al pros-



taglandinelor prin bariera hematoencefalică a fost făcută de Holmes și Horton (772), care au demonstrat că  $\text{PGE}_1$  injectată în ventriculii cerebrali la pisică dispăre rapid din lichidul cefalorahidian și, recent, de Bito și colab. (202), care au folosit perfuzia ventriculocisternală pentru a demonstra că *clearance*-ul ( $^3\text{H}$ )- $\text{PGF}_{2\alpha}$  din lichidul cefalorahidian poate fi deprimat de concentrațiile mari de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și de unele substanțe care s-au dovedit a fi în stare să inhibe *in vitro* acumularea prostaglandinelor în plexurile coroide izolate (iodipamidă, bromcresol, probenecid, perclorat) (204). În acest scop, acești, cercetători (202) au folosit în experiențe pe iepuri  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , pentru că această prostaglandină, deși foarte abundentă în creier (342), nu are nici un efect sedativ (800) și, în general, are efecte mai reduse asupra structurilor cerebrale decât au  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  (342).

Pentru înțelegerea corectă a mecanismului de transport al prostaglandinelor prin bariera hematoencefalică trebuie spus că substanțele cu caracter anionic care sînt eliminate din lichidul cefalorahidian printr-un proces de transport facilitat sau activ se împart în cel puțin trei grupe. Iodura, bromura, tiocianatul și pertechnetatul fac parte din prima grupă, iar transportul lor suferă o inhibiție similară prin perclorat, inhibiție mutuală și autoinhibiție (125, 200, 1288, 1380). Cea de-a doua grupă conține acizi organici, de felul acidului *p*-aminohipuric (PAH), roșului de fenol și diodras-tului, care sînt transportați preferențial prin membranele tubilor proximali renali (395, 1323). Cea de-a treia grupă este reprezentată de iodipamidă (biligrafina) și conține substanțe excretate rapid prin ficat și bilă (108, 109). Mecanismul de transport al substanțelor din grupa a treia („sistemul biligrafina”) este inhibat parțial de substanțele din grupa a doua („sistemul PAH”). Experiențe simultane *in vitro* cu prostaglandine și substanțe din aceste grupe au arătat că sistemul de transfer transmembranic al prostaglandinelor este diferit de primele două sisteme („sistemul iodurii” și „sistemul PAH”), dar are caractere comune cu cel de al treilea sistem („sistemul biligrafina”), ceea ce sugerează că el ar putea fi o subcomponentă a acestuia (204). Acest sistem s-ar putea afla în relație strînsă cu sistemul de transport activ al salicilatului prin bariera hematoencefalică, descris de Spector și Lorenzo (1604), dat fiind că agenții antiinflamatori nesteroidici, inclusiv salicilatul, s-au do-

vedit a inhiba *in vitro* acumularea intracerebrală a prostaglandinelor (192, 202). Pe baza observației că probenecidul crește concentrația de AMPc în lichidul cefalorahidian, Sebens și Korf (1928) au considerat că AMPc este, de asemenea, eliberat din sistemul nervos central în lichidul cefalorahidian printr-un mecanism de transport activ sensibil la probenecid. Acest efect pare a fi însă mai curînd un efect secundar, secvența evenimentelor biochimice sub acțiunea probenecidului fiind acumularea prostaglandinelor în lichidul extracelular cerebral, urmată de stimularea locală a producerii AMPc de către prostaglandine (904). În această eventualitate, creșterea concentrației de AMPc în lichidul cefalorahidian indusă de probenecid s-ar putea explica fără a se incrimina intervenția unui mecanism de transport activ al acestui nucleotid.

— O obiecție care poate fi adusă observațiilor lui Bito și colab. (202) privitoare la transportul activ *in vivo* al prostaglandinelor prin bariera hematoencefalică este aceea că în cazul acestor compuși nu se poate menține în sînge o concentrație care, în cursul perfuziei ventriculocisternale, să depășească pe aceea din perfuzatul cu care se face această perfuzie, pentru că prostaglandinele din sînge sînt rapid metabolizate de plămîn, ficat și rinichi și, ca atare, în această circumstanță nu se poate face dovada eficienței sistemului de transport prin bariera hematoencefalică împotriva unui gradient de concentrație. Oricum, acest fapt a fost demonstrat *in vitro* prin capacitatea plexurilor coroide izolate de a acumula  $\text{PGF}_{2\alpha}$  chimic nemodificată (chiar împotriva unui gradient de concentrație foarte ridicat) printr-un mecanism saturabil, kinetica de captare evoluînd în acest caz după tipul Michaelis-Menten (196, 204). S-ar putea însă obiecta, în continuare, că studiile de captare *in vitro* nu pot fi folosite ca o evidență directă, certă, pentru un transport activ *in vivo*, cu atît mai mult cu cît au fost raportate date de felul acelorale ale lui Wright (1947), care a arătat că acumularea de aminoacizi *in vitro* de către plexurile coroide de broască nu reflectă transportul lor activ în această structură. Această obiecție devine însă caducă, dacă se ține seamă că aminoacizii sînt substanțe „intracelulare”, care sînt acumulate neselectiv de către toate celulele, indiferent de tipul lor, pe cînd prostaglandinele sînt substanțe „extracelulare” care sînt captate numai de anumite țesuturi specializate (190, 194).



Se poate considera deci că, în condiții normale, difuziunea facilitată (proces, de asemenea, saturabil) a prostaglandinelor este o modalitate adecvată de eliminare rapidă a acestor compuși din sistemul nervos central și, implicit, din lichidul cefalorahidian, dat fiind că în aceste condiții concentrațiile lor din sânge sînt foarte joase. În circumstanțe speciale, cînd concentrațiile prostaglandinelor în sânge cresc, cum se întîmplă în efort (749), transportul activ al prostaglandinelor prin bariera hematoencefalică, împotriva unui gradient de concentrație, poate deveni un fapt cu semnificație fiziologică, așa cum se întîmplă pentru prostaglandine și alte țesuturi [de exemplu, mucoasa vaginală (193)] sau așa cum se întîmplă pentru bariera hematoencefalică și alte substanțe cu înaltă activitate biologică [de exemplu, catecolaminele (87, 1695, 1696)]. De altfel, potrivit evidenței faptice actuale, dintre cele trei mecanisme de bază ale inactivării compușilor naturali de acest fel (degradarea enzimatică sau neenzimatică, reaccumularea și stocarea substanței active în structurile care au eliberat-o și, în sfîrșit, eliminarea ei rapidă din structurile care au eliberat-o), eliminarea rapidă este singurul mecanism care poate fi luat în considerație în cazul creierului și al prostaglandinelor, pentru că, așa cum s-a mai subliniat, structurile cerebrale nu au capacitatea de a stoca și de a cataboliza prostaglandinele produse în cursul activității neuronale și nici capacitatea de a capta prostaglandine produse în alte țesuturi (342). Această concluzie este confirmată și de observația conform căreia administrarea intraperitoneală de probenecid amplifică efectele electrofiziologice ale  $\text{PGE}_1$  aplicată local pe cortexul vizual la iepuri (207), știut fiind că probenecidul inhibă procesul de transport al prostaglandinelor prin bariera hematoencefalică.

Este interesant de semnalat că și la nivelul rinichiului par a opera mecanisme similare de transport transmembranic al prostaglandinelor. De exemplu, s-a constatat că după administrare intraarterială a unui amestec de  $(^3\text{H})\text{-PGE}_1$  și  $(^{14}\text{C})\text{-inulină}$  în rinichi izolat de iepure (perfuzat cu soluție Ringer-Henseleit), acumularea de  $(^3\text{H})$  în urină este în exces față de aceea calculată a rezulta din filtrarea glomerulară și este deprimată de inhibitori ai transportului transmembranic de prostaglandine, cum sînt probenecidul ( $10^{-3}\text{M}$ ), indometacinul ( $10^{-5}\text{M}$ ) sau verdele de bromcrezol.

În prezența acestor inhibitori, cea mai mare parte a activității ( $^3\text{H}$ ) este recuperată din sângele venos efluent, în timp ce în absența lor, în sângele venos efluent apare mai puțin de 5% din activitatea ( $^3\text{H}$ ). Rezultate identice s-au obținut și cu ( $^3\text{H}$ )- $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ceea ce înseamnă că în condițiile inhibiției transportului transmembranic al acestor prostaglandine, ( $^3\text{H}$ )- $\text{PGE}_1$  și ( $^3\text{H}$ )- $\text{PGF}_{2\alpha}$  trec prin rinichi fără a fi metabolic modificate (195). Existența unui proces de transport activ al prostaglandinelor în rinichi sugerează că prostaglandinele endogene, ca și cele exogene, pot fi redistribuite în acest organ, acumulându-se în anumite zone ale lui în cantități mari și că prostaglandinele din medulara renală pot exercita efecte selective asupra structurilor renale corticale. (Secțiuni ale capitolului următor cuprind date suplimentare privitoare la secreția și transportul intrarenal al prostaglandinelor.)

Experiențele efectuate pe animale marine nevertebrate și vertebrate și pe mamifere de laborator, cu câțiva ani în urmă, de Bito (190, 191) au sugerat că, în afară de plexurile coroide, procesele ciliare și corticala renală, plămînul mamiferelor posedă astfel de mecanisme de transport al prostaglandinelor. Cum enzimele implicate în metabolismul acestor compuși se află în interiorul celulelor, este logic să se accepte că metabolizarea lor foarte activă în cursul trecerii prin plămîni are ca etapă inițială transportul lor transmembranic (190, 194). Dealtfel, ritmul acumulării ( $^3\text{H}$ ) în plămînul de șobolan după administrare intravenoasă de ( $^3\text{H}$ )- $\text{PGF}_{2\alpha}$  este drastic redus la animalele pretratate cu inhibitori ai transportului transmembranic al prostaglandinelor (198, 207). Este interesant că, în plămîn, în condiții normale, ( $^3\text{H}$ )- $\text{PGF}_{2\alpha}$  are un spațiu de distribuție mult mai mare decît ( $^{14}\text{C}$ )-sucroza (198). Aceasta înseamnă că în absența unui astfel de inhibitor,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pătrunde în unele compartimente celulare, în timp ce în prezența lui spațiul de distribuție a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  exogene se limitează la spațiul extracelular (spațiul sucrozei), iar metabolizarea ei pulmonară este deprimată. Acest punct de vedere se poate argumenta prin observația că administrarea intraperitoneală de probenecid micșorează captarea *in situ* a ( $^3\text{H}$ )- $\text{PGF}_{2\alpha}$  și/sau a metabolizilor ei de către plămînul de șobolan (207).

Posibilitatea ca prostaglandinele să fie captate de către aceste țesuturi în întregime prin adsorbție pe receptorii membranici specifici este contrazisă flagrant de considerații



cantitative, matematice. De exemplu, la o concentrație de prostaglandine de  $10^{-4}\text{M}$ , plexurile coroide pot conține peste  $3 \cdot 10^{-4}$  moli exces de  $\text{PGF}_{2\alpha}/1000\text{ ml}$  homogenat, ceea ce corespunde la  $1,8 \cdot 10^{14}$  molecule de  $\text{PGF}_{2\alpha}/\mu\text{l}$  homogenat. Luînd în considerație, chiar cu mare aproximație, raportul  $10^6$  celule/mg țesut, stabilit de Voetmann (1759) pentru plexurile coroide, ar trebui să existe peste  $10^9$  receptori prostaglandinici pentru o celulă. Chiar dacă s-ar presupune că acești receptori au dimensiuni relativ mici (de exemplu, un diametru de  $35\text{ \AA}$ ), ar trebui ca suprafața celulară să fie, pur și simplu, acoperită de un strat însemnat de astfel de receptori, ceea ce este greu de acceptat chiar și pentru acele țesuturi care sînt implicate mai puțin decît plexurile coroide în procese de secreție și transport privind un număr foarte mare de substanțe (395). Prin urmare, membranele acestor celule trebuie să dispună de transportori specifici sau de canale specifice de permeabilitate pentru prostaglandine. Pentru a pune de acord acest punct de vedere cu unele date experimentale, cum sînt pierderea rapidă a  $(^3\text{H})\text{-PGF}_{2\alpha}$  din sistemul ventricular cerebral (201, 203) după administrarea ei intraventriculară sau din lumenul vaginal al iepuroaicei (192, 206) după introducerea ei în vagin, este obligatoriu să se admită că, indiferent de construcția acestor sisteme de transport transmembranic al prostaglandinelor, ele sînt saturabile și că saturația lor este responsabilă de inhibiția acumulării intracelulare active de  $(^3\text{H})\text{-prostaglandine}$ , de către prostaglandinele nemarcate, analogi ai lor, unii acizi organici și, probabil, unii antagoniști ai prostaglandinelor și unii inhibitori ai sintezei prostaglandinice (204).

## Biosinteza prostaglandinelor

### Substraturi și precursori

Primele date referitoare la biosinteza prostaglandinelor au fost stabilite — independent — de Bergström și colab. (163) și van Dorp și colab. (1732), care au arătat că acidul arahidonic (acidul tot-*cis*-eicosa-5, 8, 11, 14-tetraenoic), un acid  $\omega 6$ -nesaturat poate fi convertit de către homogenate de veziculă seminală de berbec în  $\text{PGE}_2$  și au sugerat că

$\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_3$  ar putea fi formate, printr-un proces similar, din precursorul imediat al acidului arahidonic, acidul (di) homo- $\gamma$ -linolenic (acidul tot-*cis*-eicosa-8, 11, 14-trienoic) și, respectiv, din acidul tot-*cis*-eicosa-5, 8, 11, 14, 17-pentaenoic (fig. 16). Aceste sugestii au fost ulterior demonstrate practic (162, 990, 1731). Ånggård și Samuelsson (76) au dovedit că homogenatul de țesut pulmonar de cobai poate converti acidul arahidonic (AA) în  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , iar van Dorp și colab. (1731) au arătat că  $\text{PGF}_{1\alpha}$  este sintetizată din acid (di)-homo- $\gamma$ -linolenic, la fel ca și  $\text{PGE}_1$ . De asemenea, există unele date care sugerează că acest acid este precursorul  $\text{PGA}_1$  [ $\text{PGA}_1$  a fost obținută prin incubarea lui cu homogenat de vezicule seminale de berbec (408)], dar aceste date nu sînt suficient de concludente.

Cercetări recente ale lui Hamberg și colab. (673, 684, 687, 698) și Nugteren și Hazelhof (1268) asupra mecanismului(elor) biosintetic(e) prin care se produc prostaglandinele „clasice” din acești acizi grași polinesaturați au condus la izolarea și identificarea unor noi compuși intermediari apăruiți în cursul acestui proces care vor impune, cu siguranță, nu numai reevaluarea elementelor conceptului „clasic” al biosintezei prostaglandinelor, ci și pe acelea ale conceptului „actual” al rolului prostaglandinelor în organism. Acest proces pare a fi o componentă importantă a unui sistem biologic global polisecvențial (fig. 17)

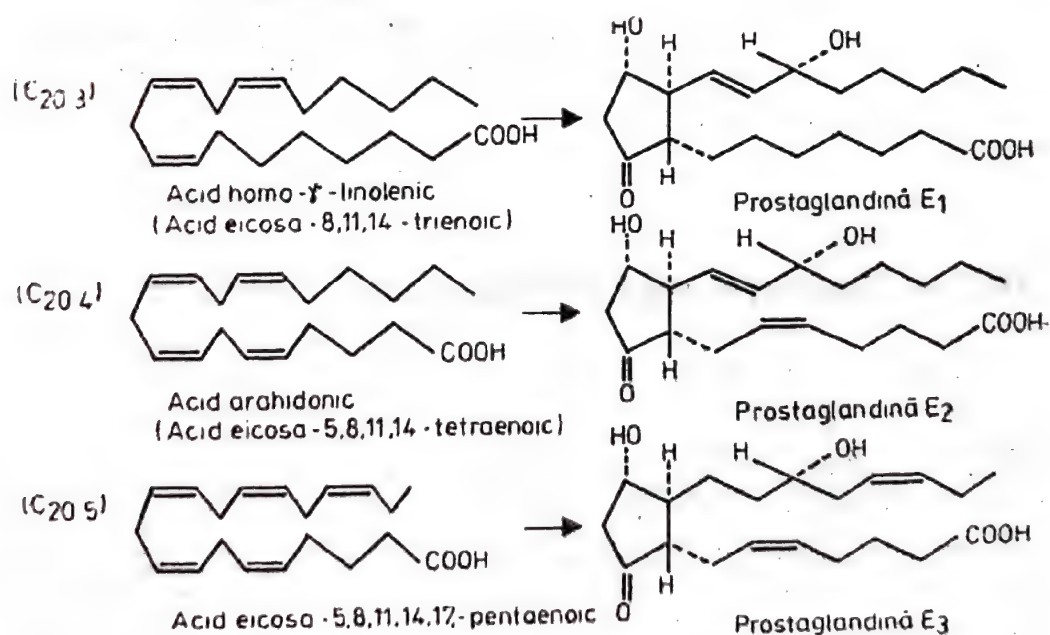


Fig. 16. Precursori imediați ai prostaglandinelor din seria E.



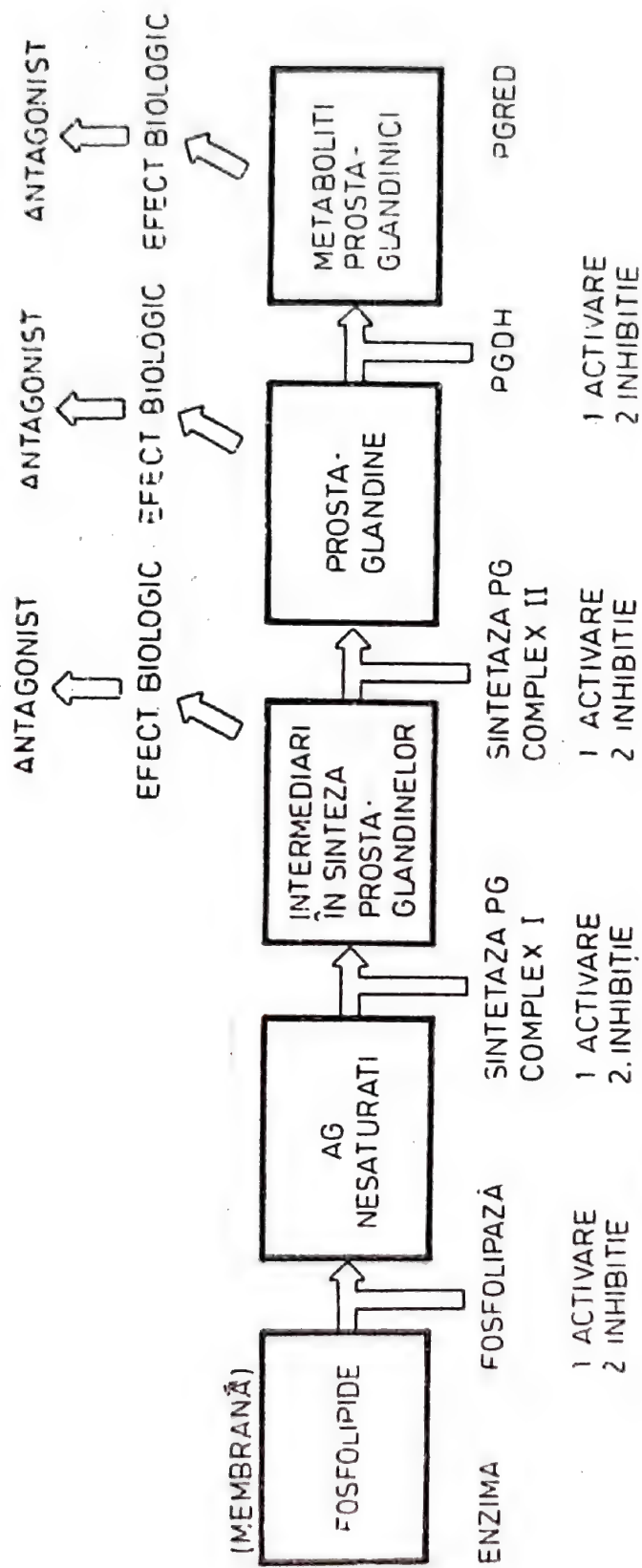


Fig. 17. Sistemul prostaglandinic [după Pike (1369)].

în care fiecare etapă reprezintă un punct de control atât pentru etapele precedente, cât și pentru etapele consecutive.

Mecanismul bioconversiunii acidului (di)homo- $\gamma$ -linolenic în  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{1\alpha}$  este ilustrat în fig. 18. Prima etapă a acestui proces (fig. 18, I—II) constă în excluderea stereospecifică a unui atom de hidrogen de la  $\text{C}_{13}$ , urmată de introducerea unui atom de oxigen la  $\text{C}_{11}$  cu formarea acidului 11-peroxieicosa-8,12,14-trienoic (675, 678). Cea de-a doua etapă (fig. 18, II—III) constă în formarea unui peroxid ciclic (endoperoxid) printr-o reacție concertantă, care implică fixarea unui atom de oxigen la  $\text{C}_{15}$ , izomerizarea dublei legături de la  $\text{C}_{12}$ , formarea unei legături C—C între  $\text{C}_8$  și  $\text{C}_{12}$  și atacul radicalului oxigen al  $\text{C}_9$  (1489). [Cercetările care au condus la fundamentarea acestui mecanism au fost efectuate cu  $(^{18}\text{O}_2)$  și amestecuri de  $(^{18}\text{O}_2)$  și  $(^{16}\text{O}_2)$  și au stabilit că atomii de oxigen de la  $\text{C}_9$  și  $\text{C}_{11}$  provin din aceeași moleculă de oxigen (1273, 1489) și că atomii de hidrogen de la  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_{11}$  și  $\text{C}_{12}$  sînt menținuți în poziția lor originală (953), în timp ce are loc reacția inițială de înlăturare a hidrogenului la  $\text{C}_{13}$  în cursul procesului de bioconversiune (678, 1267).] Un alt fapt care impune validarea

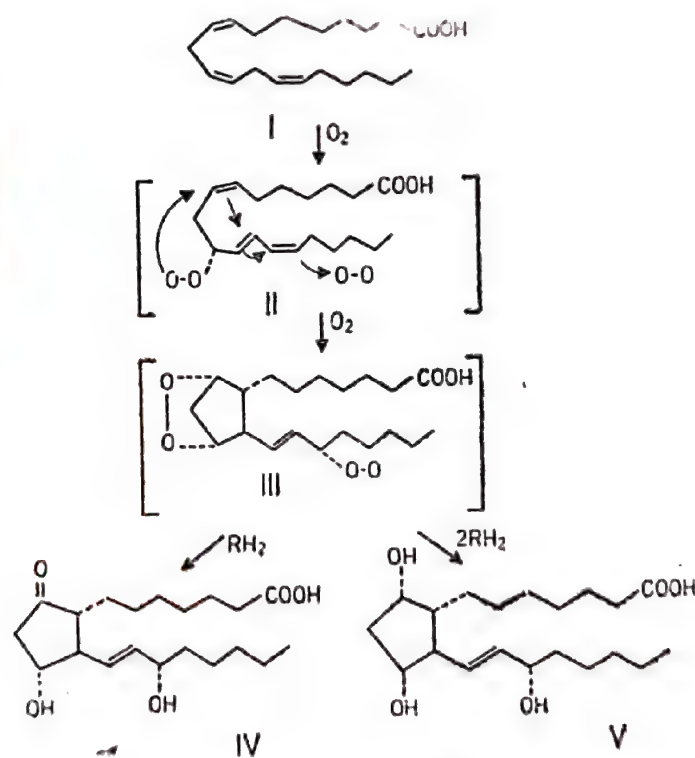


Fig. 18. Mecanisme ale biosintezei prostaglandinelor [după Oesterling (1279)].



intermediarului endoperoxidic în biosinteza prostaglandinelor este izolarea acidului 12-hidroxi-8, 10-heptadecadienoic (HHT) și a dialdehidei malonice în cursul incubăției AA cu homogenatul de vezicule seminale de berbec; acești compuși ar putea fi socotiți ca fiind produși de degradare a endoperoxidului prostaglandinic (fig. 19). Endoperoxidul ciclic astfel format pare a fi precursor direct atât pentru prostaglandinele din seria E, cât și pentru cele din seria F (1235). De exemplu,  $\text{PGE}_1$  (fig. 18, IV) se formează prin pierderea unui electron (hidrogen) la  $\text{C}_9$ , iar  $\text{PGF}_{1\alpha}$  (fig. 18, V) printr-un clivaj reductiv.

În cursul incubăției de scurtă durată a AA cu homogenat de vezicule seminale de berbec în prezența *p*-mercuribenzoatului au fost izolați doi endoperoxizi lipidici, instabili [stabilitatea lor este ceva mai mare în solvenți organici (332)], care au fost numiți  $\text{PGG}_2$  (acid 15-hidroperoxi-9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -peroxiprosta-5, 13-dienoic) și  $\text{PGH}_2$  [aceasta din urmă a mai fost desemnată și cu denumirea LASS (1832) sau  $\text{PGR}_2$  (1265, 1831) și este, chimic, acidul 15-hidroxi-9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -peroxiprosta-5, 13-dienoic (684, 1268, 1493)]. De exemplu, în plasma sanguină bogată în trombocite, ca și în plasma sanguină fără trombocite, perioada de înjumătățire a  $\text{PHG}_2$  este de 3 minute (1574), pe când în tampon

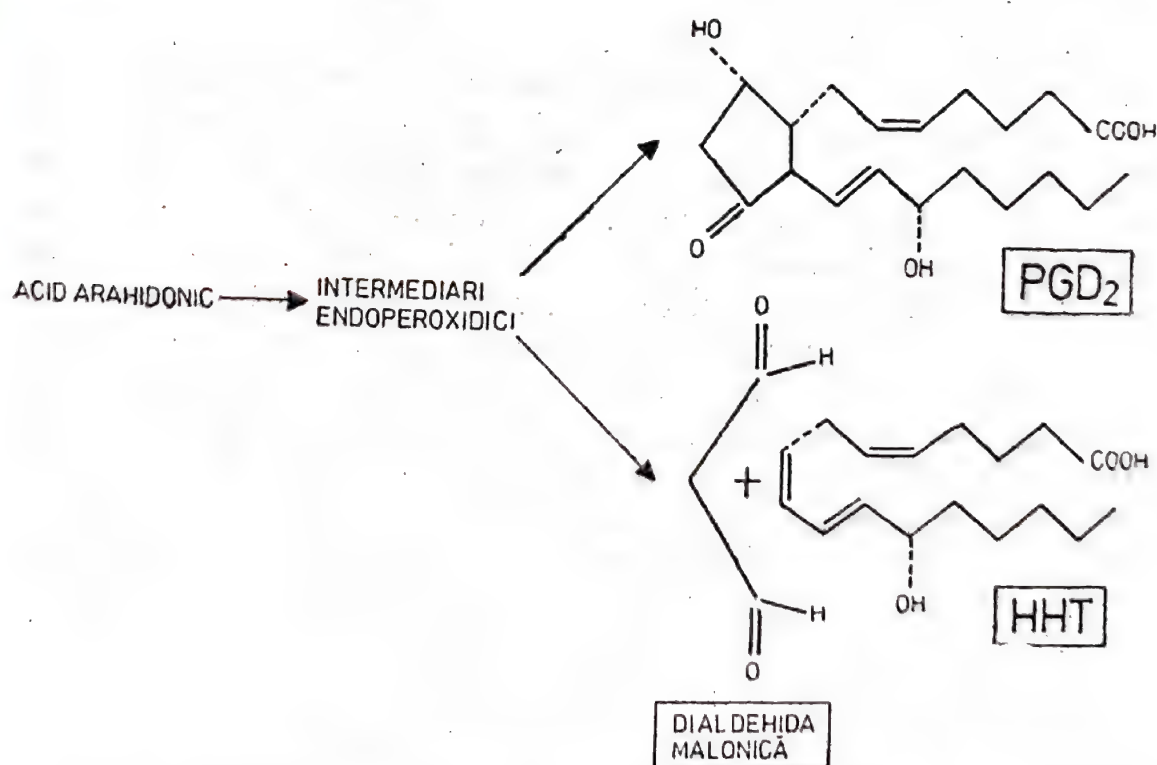


Fig 19. Metabolismul endoperoxizilor prostaglandinici [după Pike (1369)].

apos ( $pH$  7,4) la  $37^{\circ}C$ , perioada lui de înjumătățire este aproximativ 5 minute (689). În apă, fără vreun adaos, din acești intermediari endoperoxidici se obține un amestec de  $PGE_2$  și  $PGD_2$  în raport de 3:1 (1268). În țesuturi,  $PGG_2$  și  $PGH_2$  se transformă rapid în  $PGE_2$  și  $PGF_{2\alpha}$  (684, 1268, 1493, 1798). Acești intermediari endoperoxidici s-au dovedit a avea proprietăți biologice semnificative, cum sînt agregarea rapidă și ireversibilă a trombocitelor umane și contracția mușchiului neted respirator și vascular (673, 689). *In vitro*, în anumite condiții, ei sînt de aproximativ 200 ori mai activi decît  $PGE_2$  și  $PGF_{2\alpha}$ . De exemplu, în comparație cu  $PGE_2$ , ei induc o contracție mult mai rapidă și mai puternică a arterei ombilicale izolate (1369, 1716). Singura informație existentă în prezent cu privire la acțiunea  $PGG_2$  și  $PGH_2$  asupra mușchiului neted vascular *in vivo* menționează că acești endoperoxizi lipidici induc un „răspuns trifazic” al presiunii arteriale la cobaiul anesteziat (1497). Moncada și colab. (1211) au demonstrat recent că în endoteliul vascular  $PGG_2$  și  $PGH_2$  suferă o transformare enzimatică suplimentară, formîndu-se astfel așa-numita  $PGX$ ,  $PGI_2$  sau prostaciclina, o substanță instabilă, care conține în molecula sa o punte eterică labilă și se convertește rapid în 6-oxo- $PGF_{1\alpha}$  (fig. 20), timpul său de înjumătățire fiind de aproximativ 10 minute. (Asupra importanței  $PGX$  în păstrarea integrității endoteliului vascular se va reveni mai jos.) De fapt, sub denumirea de „compus II” și sub o foarte puțin diferită structură (numai o diferență de conformație stereochemică),  $PGX$  a fost izolată de Pace-Asciak și Wolfe (1311—1313) cu șase ani înainte de a fi fost semnalată de Moncada și colab. (1211) în endoteliul vascular și de a fi fost numită  $PGI_2$  de către Johnson (854). „Compusul II” este acidul 6(9)-oxi-11,15-dihidroxi-prosta-5, 13-dienoic [prescurtat, 6 (9)-oxi- $\Delta^5$ - $PGF_{1\alpha}$ ], iar izomerul său, acidul 6(9)-oxi-11,15-dihidroxi-prosta-7,13-dienoic [prescurtat, 6(9)-oxi- $\Delta^7$ - $PGF_{1\alpha}$ ] a fost izolat în aceeași perioadă. Enzima care convertește endoperoxizii prostaglandinici,  $PGG_2$  și  $PGH_2$ , în  $PGX$  este o 6(9)-oxiciclază (1844), care se găsește din abundență în mucoasa gastrică, dar poate fi evidențiată în concentrații importante și în alte țesuturi (1309).

În afara căii endoperoxizilor lipidici din sinteza prostaglandinelor, prezentată mai sus, a mai fost descrisă în trombocite altă cale metabolică de tip lipoxigenazic, care



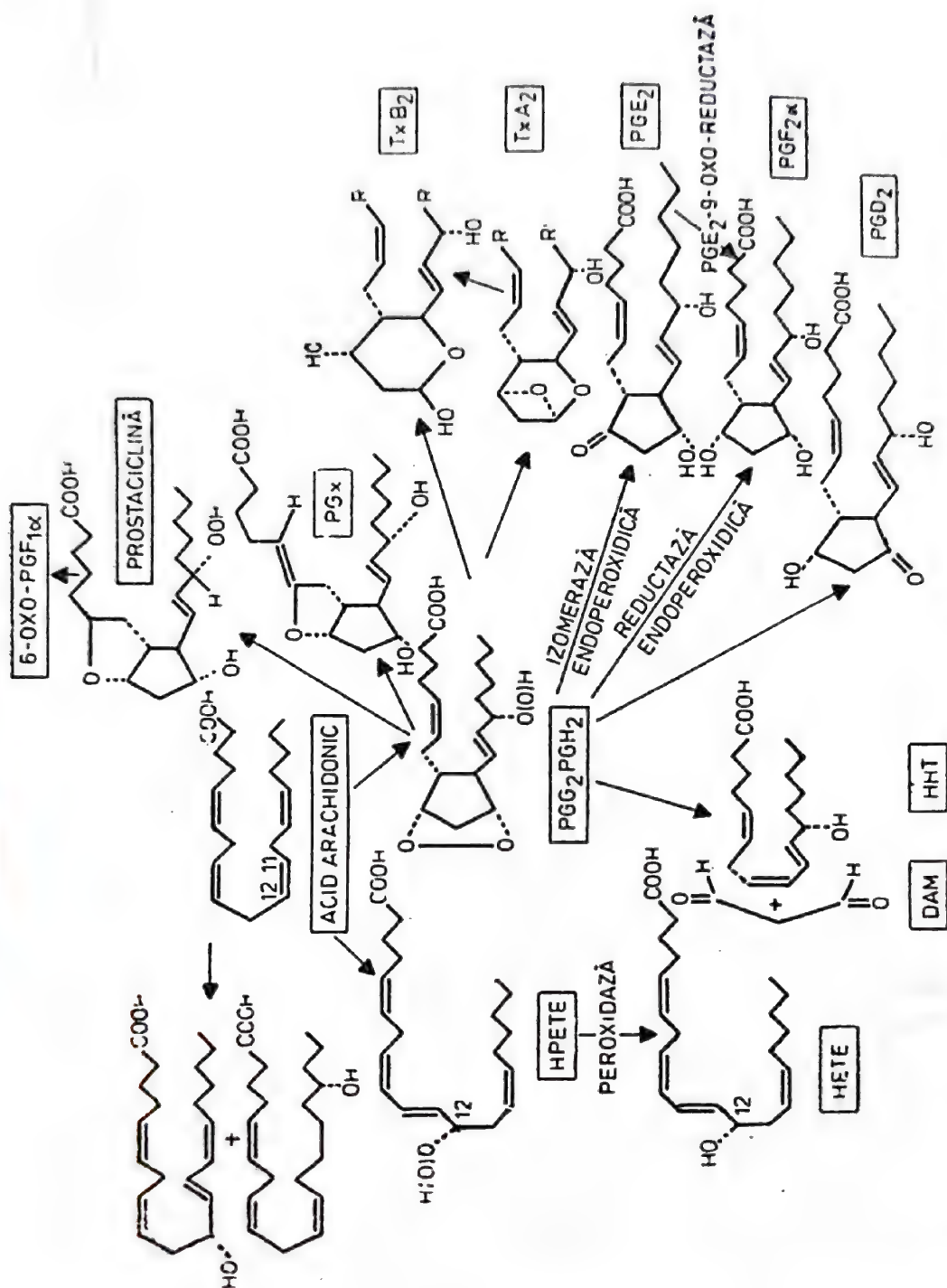


Fig. 20. Schema procesului global de biosinteză a prostaglandinelor din acid arahidonic [modificată după Pike (1369) și Terragno și Terragno (1680)].

duce de la AA la acidul 12-*L*-hidroxi-eicosa-5, 8, 10, 14-tetraenoic (HETE), *via* hidroperoxidul corespunzător (HPETE). Este interesant de semnalat că această cale metabolică nu este inhibată de acidul acetilsalicilic sau de indometacin, cum se întâmplă în cazul celeilalte căi metabolice (517, 686, 687, 835, 1451, 1460, 1655, 1736), dar este blocată de derivatul acetenilic al AA. La baza descoperirii

acestui compus stau constatarea că AA accelerează agregarea trombocitelor umane *in vitro* (1558), precum și constatarea că el produce agregarea violentă a trombocitelor de iepure *in vivo* (1554). [Injectarea arahidonatului de sodiu (1,4 mg/kg) la iepuri sănătoși a produs moartea lor în mai puțin de 3 minute, ca urmare a unei considerabile agregări trombocitare în unele organe, în special în plămân (1554).] Inițial, s-a presupus că sinteza prostaglandinelor în trombocite este responsabilă de acest efect, dar pentru că nici  $\text{PGE}_2$ , nici acidul (di)homo- $\gamma$ -linolenic și nici acidul linoleic, administrați în cantități egale cu acelea ale AA, nu produc agregarea trombocitară *in vivo* (1265), ci, dimpotrivă, acidul (di)homo- $\gamma$ -linolenic previne efectul trombozant al AA (1831), iar acidul linoleic are efect antitrombotic (785), a fost logic să se incrimineze în acest efect intervenția unui (unor) compus(și) intermediar(i) în sinteza prostaglandinelor. Acidul 5-*cis*-8-*cis*-11-*cis*-eicosatrienoic s-a dovedit a fi, de asemenea, un excelent substrat pentru lipoxigenaza responsabilă de producerea acestor compuși în trombocite (1265).

În afară de HHT și HETE, suspensiile de trombocite spălate produc și un alt derivat, un derivat hemiacetalic, al acidului 8-(1-hidroxi-3-oxopropil)-9, 12-*L*-dihidroxi-5, 10-heptadecadienoic, denumit inițial PHD și ulterior tromboxan  $\text{B}_2$  ( $\text{TXB}_2$ ) (1369). [Denumirea de tromboxan derivă, pe de o parte, din faptul că acest compus se formează în trombocite, iar pe de altă parte din faptul că în molecula sa există un inel oxanic (corespunzător inelului ciclopentanic al moleculelor de prostaglandine) (688).] Hamberg și colab. (688) au arătat că, atunci când trombocitele umane spălate sînt tratate cu trombină, HHT, HETE și  $\text{TXB}_2$  sînt produși în cantități mult mai mari (conform rezultatelor determinărilor *in vitro*, de aproximativ zece ori mai mari) decît prostaglandinele „clasice” corespunzătoare, ceea ce înseamnă că în trombocite această cale metabolică este mai importantă decît aceea a celorlalți endoperoxizi lipidici (fig. 18). Se pare că situația este similară și pentru alte structuri, pentru că, după administrare de AA (30  $\mu\text{g}$ ), acești metaboliți au fost evidențiați, împreună cu  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , în concentrații mai mari decît acelea ale acestor prostaglandine în perfuzate de plămîn de cobai: 654—2304 ng  $\text{TXB}_2$ , 192—387 ng HHT, 93—171 ng  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , 66—111 ng HETE și 15—93 ng  $\text{PGE}_2$  (685, 1369). Cu toate că în



producerea acestor niveluri scăzute de  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ar putea fi incriminată transformarea lor în 15-oxo-derivații corespunzători, reiese, totuși, din aceste date că cea de-a doua cale metabolică este o cale metabolică majoră, și că, dintre acești compuși,  $\text{TXB}_2$  este cel mai important. De asemenea, faptul de a se fi obținut aceste date în perfuzat de plămîn de cobai sugerează cu siguranță că  $\text{TXB}_2$  ar putea avea un rol important nu numai în procesul respirator, ci și în reacțiile anafilactice, cunoscut fiind că la această specie de mamifer plămînul este organul de atac în cazul unor astfel de reacții. În cursul tentativelor experimentale de transformare a  $\text{PGG}_2$  în hemiacetal- $\text{TXB}_2$ , s-au obținut rezultate care demonstrează producerea unui intermediar „cu viață scurtă” [perioada sa de înjumătățire este de 32 secunde, care a putut fi „fixat” în prezența unor reactanți nucleofilici și a fost numit tromboxan  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ )]. Structura propusă pentru acest nou intermediar în sinteza prostaglandinelor este ilustrată de figura 20. Precursorii imediați ai  $\text{TXA}_2$  sînt  $\text{PGG}_2$  și  $\text{PGH}_2$ , iar enzima care îi transformă în  $\text{TXA}_2$  este localizată în microzomii trombocitari și, probabil, în microzomii celulelor pulmonare (688, 1213, 1247). Împreună cu precursorii lor,  $\text{TXA}_2$  și  $\text{TXB}_2$  se înscriu într-un sistem endoperoxidic unitar (1213, 1247). Marea instabilitate a  $\text{PGG}_2$ ,  $\text{PGH}_2$  și  $\text{TXA}_2$  a constituit un obstacol serios în studierea proprietăților lor biologice. Recent au devenit însă disponibili analogi sintetici stabili ai acestor endoperoxizi prostaglandinici (ASEP) (257, 372). Figura 21 ilustrează doi dintre acești analogi sintetici stabili ai  $\text{PGG}_2$ : ASEP I și ASEP II.

Se consideră că  $\text{TXA}_2$  este responsabil în cea mai mare măsură de activitatea RCS evidențiată de Piper și Vane (1373) și Palmer și colab. (1315) în plămînul de cobai. RCS s-a dovedit însă a fi mult mai stabil decît endoperoxizii prostaglandinici (1729), ceea ce face riscantă asimilarea sa totală cu unul dintre aceștia, așa cum consideră Vane și colab. (640, 1375). Este mult mai probabil ca RCS să fie un compus asemănător, dar nu identic, cu unul dintre acești intermediari prostaglandinici. Pe de altă parte, faptul că endoperoxizii prostaglandinici exercită efecte stimulatoare importante asupra țesutului muscular neted [în cazul mușchiului neted aortic și traheal, aceste efecte depășesc cu mult pe acela al prostaglandinelor înseși (tabelul 5)] îi plasează într-o poziție paradoxală față de prostaglandine,

**Tabelul 5. Activități biologice ale unor prostaglandine și ale unor derivați prostaglandinei [după Van Dorp (1729) și Hamberg și colab. (673)]**

Activitate biologică	PGE <sub>2</sub> *	PGF <sub>2α</sub>	15-Hidrope- roxi-PGR <sub>2</sub>	PGR <sub>2</sub>	PGR <sub>1</sub>	PGD <sub>2</sub>	PGD <sub>1</sub>
Contrația mușchiului neted intestinal	1	0,2	0,5	0,8	0,5	0,1	0,1
Scăderea presiunii sanguine (șobolan)	1	Pre- sor	ND	1	1	0,1	0,1
Contrația mușchiului neted aortic (iepure)	1	ND	50—200	100—450	20	ND	ND
Contrația mușchiului neted traheal (cobai)	Relaxant	1	3—12	5—20	ND	3	ND

\*Activitățile biologice ale PGE<sub>2</sub> constituie termeni de referință. ND, nedeterminat. PGR<sub>1</sub> și PGR<sub>2</sub>, endoperoxizi prostaglandinici.



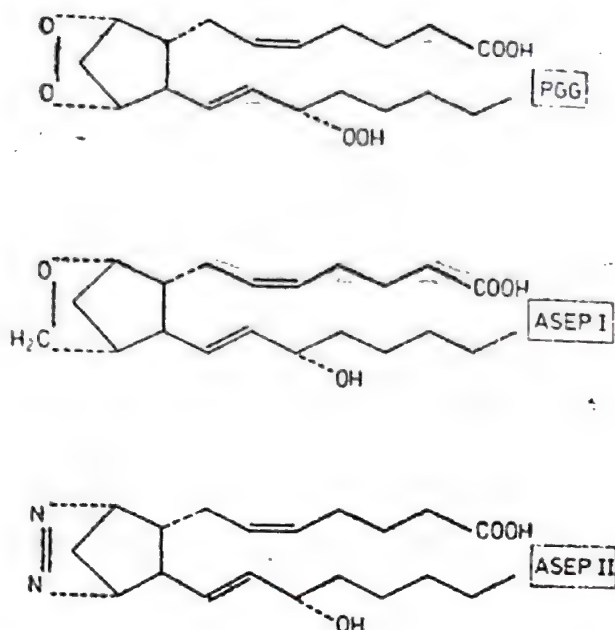


Fig. 21. Structurile unui endoperoxid prostaglandinic natural, acidul 15-hidroperoxi-9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -peroxidoprost-5, 13-dienoic (PGG<sub>2</sub>) și ale unor analogi sintetici stabili ai acestuia, anume acidul (15S)-hidroxi-9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -(epoximetano)prost-5, 13-dienoic (ASEP I) și acidul (5Z, 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15S)-9, 11-azo-15-hidroxiprost-5, 13-dienoic (ASEP II) [după Weber și colab. (1798)].

și anume aceea că un compus intermediar desfășoară acțiuni mai însemnate decât desfășoară însuși compusul activ final.

Figura 22 ilustrează conceptul global actual al sintezei prostaglandinelor pornind de la AA, iar fig. 23 prezintă mecanismele bioconversiei acidului (di)homo- $\gamma$ -linolenic în PGE<sub>1</sub> și PGF<sub>1 $\alpha$</sub> .

Prin incubarea acidului (di)homo- $\gamma$ -linolenic cu homogenate de vezicule seminale de berbec, Nugteren și colab. (1267) au obținut, de asemenea, în afară de PGE<sub>1</sub> și PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , patru compuși (acid 11 $\alpha$ -hidroxi-9, 15-dioxi-13-*trans*-prostenoic; acid 11-hidroxi-eicosa-8-*cis*-12-*trans*-14-*cis*-trienoic; acid 12-hidroxi-8-*trans*-10-*trans*-heptadecadienoic; acid 15-hidroperoxi-11 $\alpha$ -hidroxi-9-oxo-13-*trans*-prostenoic), iar Granström și colab. (602) au identificat un al cincilea compus (acid 9 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -dihidroxi-11-oxo-13-*trans*-prostenoic).

La fel, Pace-Asciak și colab. (1306, 1312) au evidențiat patru noi produși derivați din AA prin incubare cu homogenat de perete gastric și homogenat de vezicule seminale de berbec (fig. 24), iar, recent, Chang și colab. (317)

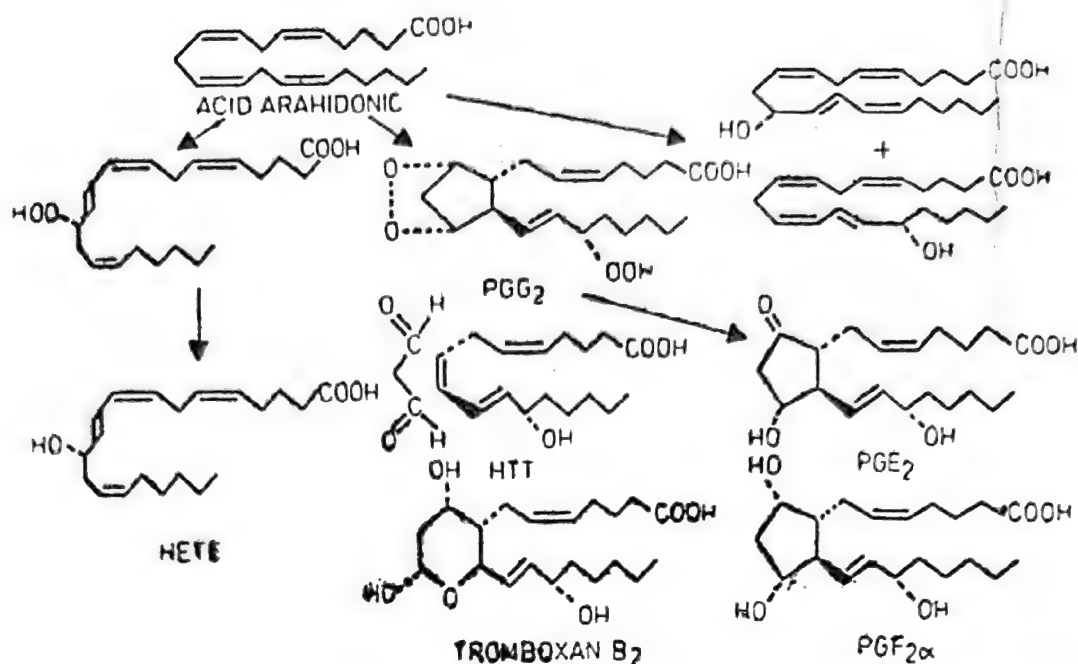


Fig. 22. Metabolismul endoperoxizilor prostaglandinici ilustrând bioconversiunea acidului arahidonic în PGE<sub>2</sub> și PGF<sub>2α</sub> și linia tromboxanică [după Pike (1369)]. (Pentru integrare în procesul biosintetic global prostaglandinic a se vedea și fig. 20).

au semnalat doi compuși prostaglandinici noi derivați din AA în cursul incubăției lui cu homogenat de granulom produs prin injectarea unui preparat de *Chondrus crispus* la șobolan (562), pe care i-au desemnat prin simbolurile PI și PII. Acești produși sînt sintetizați în homogenat

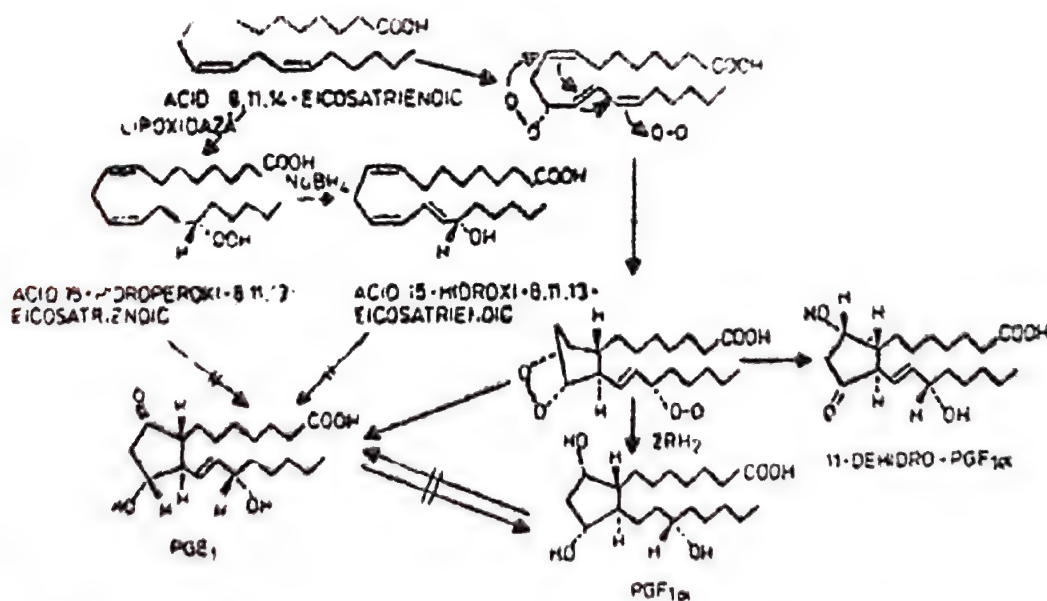


Fig. 23. Mecanismele bioconversiunii acidului (di)homo-γ-linolenic în PGE<sub>1</sub> și PGF<sub>1α</sub> [după Horton (795)].



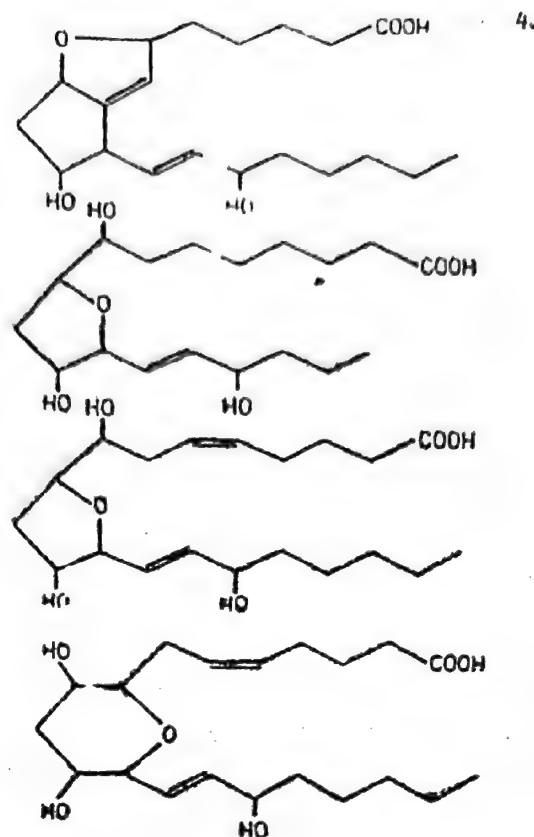


Fig. 24. Derivați ai acidului arahidonic, alții decât  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , obținuți prin incubarea acestui acid cu homogenat de vezicule seminale de berbec [după Pace-Asciak și Wolfe (1306)].

odată cu  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Ambii compuși au o structură foarte asemănătoare acelorale ale  $\text{PGE}_2$  și, respectiv,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , așa cum rezultă din mobilitatea lor cromatografică (în strat subțire) și din analiza lor efectuată prin cromatografie gazoasă asociată cu spectrometrie de masă. Acești compuși conțin o grupare cetonică atașată la  $\text{C}_6$  și este probabil ca, structural, ei să fie acid  $11\alpha,15\alpha$ -dihidroxi-6-oxo-prostenoic (PI) și acid  $9\alpha,15\alpha$ -trihidroxi-6-oxo-prostenoic (PII). Dat fiind că ei nu sînt cataboliți ai  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și nici endoperoxizi prostaglandinici ( $\text{PGG}_2$ ,  $\text{PGH}_2$ ) (689) și că nu sînt convertibili în  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sau alți compuși similari, s-a presupus că PI și PII sînt produși finali de transformare a AA, la fel cum sînt  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{TXB}_2$  (685). În fig. 25 se află formula compusului PII.

Conversiunea precursorilor prostaglandinici în prostaglandine active prin mecanisme complexe de formare a unor intermediari endoperoxidici lipidici, controlate de sisteme

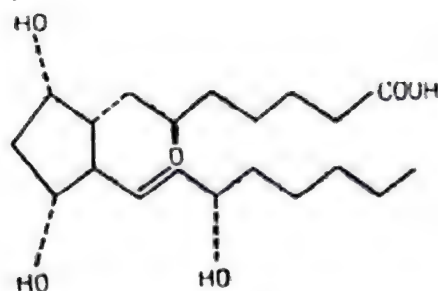


Fig. 25. Formula compusului P II derivat din acid arahidonic prin incubare de granulom produs prin injectarea unui preparat de *Chondrus crispus* la șobolan [după Chang și colab. (317)].

lipoxigenazice, întrunește în prezent o adeziune largă (673, 684, 687, 689, 1011, 1268, 1369), dar există și opinii care exclud intervenția vreunui astfel de intermediar în acest proces (551).

Este de la sine înțeles că ar fi foarte important să se stabilească dacă acești compuși intermediari endoperoxidici din sinteza prostaglandinelor, precum și metaboliții lor au o semnificație specială pentru alte celule decât trombocitele, celulele pulmonare și celulele veziculare. Un pas însemnat în această direcție a fost făcut odată cu descrierea PGX și a implicațiilor ei în agregarea trombocitară. Așa cum s-a constatat în experiențe cu celule endoteliale arteriale provenind de la porci și iepuri și celule gastrice fundice provenind de la șobolan (638, 1221) și, într-o mai mică măsură, cu celule pulmonare, celulele veziculelor seminale și celulele gastrice, altele decât cele fundice (1212), această substanță se formează din  $\text{PGG}_2$  sau  $\text{PGH}_2$  și are capacitatea de a preveni sau de a opri procesul de agregare trombocitară indusă de AA (sau chiar de a produce reversiunea acestui proces). Este interesant de semnalat că, sub acest aspect, PGX se deosebește total de precursorii săi imediați,  $\text{PGG}_2$  și  $\text{PGH}_2$ , care induc agregarea trombocitelor [prin acțiune directă asupra lor (689, 1841) și/sau prin transformarea acestor endoperoxizi prostaglandinici în  $\text{TXA}_2$  (688, 1213, 1247)]. Formarea PGX este puternic inhibată de acidul 5-hidroperoxiarahidonic,  $\text{CI}_{50}$  fiind  $0,43 \mu\text{g/ml}$  (1233). PGX se transformă rapid într-un compus cu mobilitate cromatografică specifică (1212). Faptul că PGX se formează în celulele endoteliale vasculare [care îl produc din endoperoxizi prostaglandinici, nu și din AA (1212)], ca și faptul că ea previne agregarea trombocitară sau realizează reversiunea acesteia și, în același



timp, acționează, în general, ca un agent relaxant al musculaturii netede vasculare [cel puțin în anumite sectoare ale ei, cum sînt arterele trunchiului celiac și cele mezenterice (1211) și, foarte probabil, arterele coronare (987)], constituie o dovadă a poziției centrale a endoperoxizilor prostaglandinici în metabolismul AA, din ei putîndu-se forma două substanțe foarte active, dar cu activități biologice opuse (PGX și  $\text{TXA}_2$ ) și sugerează existența unui mecanism homeostatic bivalent, foarte eficace, care poate interveni în mod dramatic, fie într-un sens, fie într-altul, ca urmare a inhibiției selective a uneia sau alteia dintre enzimele specifice care acționează asupra acestor intermediari prostaglandinici. În acest context, ar fi de repus în discuție două fapte. În primul rînd, este de reamintit faptul clasic, potrivit căruia endoteliul vascular este „inert” față de trombocite atît timp cît el nu este lezat (1195, 1479), fapt ușor explicabil prin intervenția PGX, care ar asigura integritatea endoteliului vascular și, implicit, „inertia” sa față de trombocite (1212). În al doilea rînd, este de reamintit faptul că PGX-sintetaza (nu și  $\text{TXA}_2$ -sintetaza) este puternic inhibată de acidul 15-hidroperoxiara-hidonic (638). După cum se știe, peroxidarea lipidică se desfășoară în plasmă și în țesuturi ca o reacție neenzimatică în prezența unor concentrații mari de oxigen molecular și a unor ioni metalici care joacă rol de catalizatori (701) și ea a fost incriminată în procese diverse, ca îmbătrînirea (701), ateroscleroza (581), efectele toxice ale deficienței de vitamină E (1563, 1854) și injuriile celulare produse de radiațiile ionizante (1332). Dacă acidul 15-hidroperoxiara-hidonic este unul dintre peroxizii astfel formați sau dacă alt peroxid astfel format, are, ca și acest acid, efect inhibitor asupra PGX-sintetazei, este de la sine înțeles că perturbarea biosintezei de PGX este responsabilă în întregime sau, mai curînd, contribuie la inducerea stărilor patologice, asociate cu peroxidarea lipidelor în sînge și țesuturi. Rolul de participant al PGX în aceste circumstanțe este mai plauzibil decît este acela de responsabil exclusiv, dat fiind că a fost observată o acțiune de inhibare a agregării trombocitare și în cazul fosfolipidelor din microzomii celulelor endoteliale (fosfolipidele sînt componente normale ale fracțiunii microzomice), care pare a fi o acțiune nespecifică. Fosfatidilserina a fost incriminată, în special, în această activitate (1251, 1256). Posibilitatea de extragere

a acestor substanțe cu eter, stabilitatea lor la căldură și imposibilitatea acidului 15-hidroperoxiarahidonic de a le inhiba activitatea asupra agregării trombocitare sînt caracteristici care le deosebesc de PGX.

De asemenea, va fi foarte interesant să se stabilească gradul importanței căilor metabolice care duc la alte serii de compuși, cum sînt aceia descriși de Pace-Asciak și colab. (1306, 1312) și Chang și colab. (317). De exemplu, în perețele gastric, unde au fost descoperiți compușii ciclici raportați de Pace-Asciak și colab. (1306, 1312), conversiunea AA în astfel de compuși ar putea fi calea cea mai importantă. În această privință trebuie semnalat că Gryglewski și colab. (638) sînt de părere că PGX este un intermediar nestabil în sinteza acidului 6(9)-oxi-11,15-dihidroxiprosta-7,13-dienoic și că ea poate fi, de asemenea, precursorul compusului stabil final 6-oxo-PGF<sub>1α</sub>, descriși de Pace-Asciak și Wolfe (1311—1313) și, respectiv, de Pace-Asciak (1303, 1304) în celulele gastrice fundice de șobolan. Mai mult, trebuie subliniat că aceste celule gastrice transformă aproape integral endoperoxizii prostaglandinici în acid 6(9)-oxi-11,15-dihidroxiprosta-7,13-dienoic (1308), probabil *via* PGX. Există acum o evidență experimentală (638), care atestă că PGX se formează și în celulele veziculelor seminale de berbec [în care a fost evidențiat acest 6(9)-oxi-produs (1301)] și în celulele pulmonare de cobai [în care a fost evidențiată, de asemenea, 6-oxo-PGF<sub>1α</sub> (423)].

La fel, au fost raportate niveluri foarte înalte de HETE în țesutul psoriazic în comparație cu tegumentul neafectat, ceea ce ar putea constitui un punct de plecare pentru descoperirea unor aspecte foarte interesante în patogenia și tratamentul acestei afecțiuni (1369). Pe de altă parte, descoperirea acestor structuri constituie o provocare serioasă pentru specialiștii în sinteze chimice, în special în cazul acelor compuși care sînt relativ nestabili. Pînă în prezent nu au fost raportate date importante privitoare la sinteza chimică a PGG<sub>2</sub> și PGH<sub>2</sub>. O tentativă de acest fel a fost făcută de Bundy (257), care a sintetizat analogi structurali ai PGH<sub>2</sub>, în care fiecare atom de oxigen de la C<sub>9</sub> și C<sub>11</sub> din structura endoperoxidului a fost înlocuit cu o grupare metilen (CH<sub>2</sub>). Analogi stabili ai endoperoxizilor prostaglandinici, sub formă de azo-compuși au fost sintetizați, de asemenea, de Corey și colab. (372). Acești compuși s-au dovedit a fi chimic foarte stabili și pot fi folosiți ca



modele ale compusului natural. Ca și acesta, ei sînt agenți constrictori ai mușchiului neted *in vitro* și produc agregarea trombocitară. *In vivo*, derivați metilenici, ca acidul 15(S)-hidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -(epoximetano)-prosta-5Z,13E-dienoic și acidul 15(S)-hidrozi-11 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -(époximetano)-prosta-5Z,13E-dienoic ca și derivați azo, ca acidul 15(S)-hidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -(azo)-prosta-5Z,13E-dienoic, s-au dovedit a avea efect presor atît asupra circulației arteriale sistemice, cît și asupra circulației arteriale pulmonare, cei dintîi fiind de aproximativ două ori mai activi decît cel din urmă (1455). Este interesant de semnalat că acești derivați produc o creștere mai importantă a presiunii arteriale sistemice decît prostaglandinele corespunzătoare [de exemplu, PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  (tabelul 6)] și că efectul lor este contrar efectului vascular al AA, care este precursorul acestor prostaglandine. Spre deosebire de derivații mai sus menționați ai endoperoxizilor prostaglandinici și de prostaglandinele corespunzătoare, AA în doză intravenoasă „acută”, de 300  $\mu$ g/kg, are la cîine un efect depresor în circulația sistemică, efect de scurtă durată, care este blocat de inhibitorii sintetazei prostaglandinice (1453) și un efect presor direct în circulația pulmonară (1822) și în circulația periferică izolată (membrul posterior izolat) (531). De asemenea, spre deosebire de AA, care nu influențează direct forța contractilă a miocardului (deși dezvoltă un răspuns reflex inotrop pozitiv) (969), dar la fel ca și prostaglandinele corespunzătoare (PGE<sub>2</sub> și PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ), acești analogi endoperoxidici prostaglandinici s-au dovedit a avea efect direct inotrop pozitiv la cîine (acest efect nu este înlăturat de substanțe blocante ale reflexelor baroceptoare) (969, 1455). Cu totul remarcabilă este acțiunea lor asupra dinamicii bronhopulmonare la cîine sub anestezie cu pentobarbital, cu ventilație pulmonară spontană, la care induc o bronhoconstricție dramatică (1369).

Este însă greu de spus dacă „manipulările moleculare”, reclamate de operațiile de sinteză menite a stabiliza chimic endoperoxizii prostaglandinici, nu influențează efectele lor farmacologice într-o măsură în care să le diferențieze de acelea ale endoperoxizilor prostaglandinici naturali, care apar în cursul bioconversiunii AA în PGE<sub>2</sub> și PGF<sub>2 $\alpha$</sub> . Această observație justifică folosirea de către Corey și colab. (372) a expresiei „substanțe cu activitate înaltă, similare biochimic endoperoxizilor prostaglandinici”, atunci cînd se referă la azoderivații acestor endoperoxizi.

*Tabelul 6. Modificările presiunii arteriale sistenice sub acțiunea unor derivați sintetici ai endoperoxizilor prosta-*  
*glandinei în comparație cu acelea produse de PGF<sub>2α</sub> [după Rose și colab. (1455)]*

Compusul [doza (n)]	Presiunea sanguină inițială (sistolă/diastolică, mm Hg)	Modificarea maximă a presiunii sanguine (sis- tolică/presistolă, mm Hg)	Procentul de modificare (sistolă/diastolic, ± E.S.)
Acid 15(S)-hidroxi-9α, 11α-(azo)- (prosta-5Z, 13E-dienoic [2,5 μg/ kg (4)]	159 ± 6,6/122 ± 2,5	199 ± 10,7/150 ± 3,5	25,2 ± 3,5/22,8 ± 1,0
Acid 15(S)-hidroxi-11α, 9α-(epoxi- metano)-prosta-5Z, 13E-dienoic [1,25 μg/kg (6)]	168 ± 4,2/126 ± 4,0	191 ± 13,1/148 ± 10,4	13,7 ± 5,5/17,5 ± 4,7
Acid 15(S)-hidroxi-9α, 11α-(epoxi- metano)-prosta-5Z, 13E-dienoic [1,25 μg/kg (6)]	165 ± 8,4/127 ± 6,4	193 ± 10,0/149 ± 8,4	17,0 ± 4,3/17,3 ± 2,8
PGF <sub>2α</sub> [5 μg/kg (7)]	172 ± 6,1/131 ± 4,6	199 ± 10,5/154 ± 8,4	15,7 ± 4,7/17,6 ± 5,2



## Surse de substraturi

Acizii grași polinesaturați precursori ai prostaglandinelor sînt acizi grași esențiali (AGE) și sînt stocați în membranele celulare sub forma unei componente a moleculelor lor fosfolipidice (în special, a moleculelor de lecitină). Dat fiind că AA este unul dintre cei mai răspîndiți AGE din organismele mamiferelor, în țesuturile cărora el se află sub formă esterificată și se dispune în fracțiunea  $\beta$ -fosfolipidică (1277), este de la sine înțeles că majoritatea țesuturilor acestora conțin în mod dominant  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (793, 795).

AGE sînt larg răspîndiți atît în regnul vegetal, cît și în cel animal. AA [care este corespondentul nesaturat al acidului arahidic, extras pentru prima dată de Grössmann (637) din uleiul fructelor de *Arachis hypogaea*] a fost izolat pentru prima dată în 1909 din lecitina hepatică de către Hartley (704), dar descoperitorul său, în mod cu totul paradoxal, nu i-a dat un nume. Acesta a fost unul dintre primii cercetători care au stabilit că trigliceridele din grăsimea de depozit din organism conțin aproape în întregime AG saturați, în timp ce în fosfolipidele animale se află, mai ales, AG nesaturați și a sugerat că AG nesaturați se formează din AG saturați, dehidrogenarea enzimatică fiind în acest caz prima etapă, o etapă furnizoare de energie, în cursul procesului degradativ al AG. (Ulterior, acest concept a fost înlocuit cu acela al  $\beta$ -oxidării, potrivit căruia procesul degradativ nu are loc la nivelul dublelor legături formate.) Paternitatea numelui AA îi aparține lui Leukowitsch (1064). În ceea ce privește acidul linoleic, un acid gras de origine vegetală, se știe încă din 1929–30 că el este capabil să înlăture simptomele carentiale produse la șobolan printr-o dietă fără grăsimi (265, 266). Cam din aceeași perioadă a fost semnalată posibilitatea ca, în organismul mamiferelor, acidul linoleic să fie transformat în AA (487). Cum pînă în 1955 nu a existat nici o informație asupra existenței AA în plante și uleiuri vegetale (în contrast cu prezența lui în țesuturile animale), acest fapt a fost considerat ca o dovadă *apriori* a conversiunii acidului linoleic în AA în aceste țesuturi (1729, 1730). Prin observația din 1953 a lui Thomasson (1689), potrivit căreia acidul  $\gamma$ -linoleic (acid *cis*-6, *cis*-9, *cis*-12-octadecatrienoic) este un AGE, s-a făcut un progres deosebit în înțelegerea relației biologice dintre acidul linoleic și AA.

Abia în urmă cu 15—20 ani s-a arătat că atât AA, cât și acidul  $\gamma$ -linolenic se sintetizează nu numai în țesuturile animalelor superioare, cum se presupunea pînă atunci, ci și la plantele și animalele inferioare (1252). Astfel, AA a fost izolat în cantități considerabile din protozoare, alge, diverse specii de ferigă și mușchi, iar acidul  $\gamma$ -linolenic din protozoare, flagelate, ciuperci, boraginacee, liliacee și semințe oleaginoase de hamei și cînepă, dar trebuie ținut seamă că producerea lor în diverse organisme animale și vegetale este într-atît dependentă de condițiile de creștere, încît pot exista mari fluctuații de concentrație de la un organism la altul sau de la un tip de organisme la alt tip (497, 1729, 1730). Pentru AG nesaturați, de felul AA, alga *Euglena gracilis* este dată ca cel mai bun exemplu în această privință. Această algă este considerată a fi foarte apropiată filogenetic de *Protistae* și poate constitui o verigă între plante și animale (966). Ea este capabilă să sintetizeze atât acizi polienoici caracteristici pentru plantele superioare, cât și acizi polienoici caracteristici pentru animalele inferioare în funcție de condițiile ei de existență. Dacă celulele de *E. gracilis* cresc sub expunere continuă la lumină, ele produc, pe lîngă un mare număr de AG saturați, în special acid  $\alpha$ -linolenic (acid *cis*-9, *cis*-12, *cis*-15-octadecatrenoic), care nu se formează în celulele de *E. gracilis* crescute în întuneric. În absența luminii și într-un mediu de cultură carențial, aceste celule produc mari cantități de AA (1729, 1730). Așa cum menționam mai sus, în membranele celulare AG nesaturați sînt încorporați în fosfolipide, care, la rîndul lor, sînt unitați constitutive membranice. Se poate spune că, în condițiile menționate de creștere carențată a acestor celule, are loc un proces de adaptare, și anume, în loc să se formeze membrane hidrofobe care permit numai un contact restrîns cu mediul înconjurător, se formează membrane în stare să asigure o mai mare absorbție a substanțelor din mediul apos înconjurător (1457).

La plante, în care acești AG nesaturați sînt produși prin sinteză de AG saturați, ulterior desaturați enzimatic, funcția lor este totdeauna legată de aceea a membranei celulare. Se presupune că lungimea lanțurilor AG și gradul lor de desaturare condiționează proprietățile fizice specifice ale membranelor celulare. La animale, situația pare a fi oarecum diferită. S-a menționat mai înainte că AG poli-



nesaturați precursori ai prostaglandinelor sînt AGE, în acel caz făcîndu-se referire la mamifere. Există însă unele indicații potrivit cărora ei sînt AGE și pentru animalele inferioare. De exemplu, la larva fluturelui de varză (*Trichoplusia ni*),  $\alpha$ -linolenatul s-a dovedit a fi o substanță nutritivă într-atît de esențială, încît nu poate fi înlocuită nici chiar de linoleat (330, 1024). Abstracție făcînd de rolul prostaglandinelor în funcțiile membranelor celulare, AG polinesaturați din membranele celulare ale animalelor au ei înșiși, pe lîngă un rol structural, și roluri funcționale. Ei mențin moleculele anumitor enzime membranice în situația de a-și putea „expune” centrii lor activi și, mai mult, fac parte din constituția unor enzime cu caracter lipoproteic. De asemenea, ei joacă un rol bine definit în schimburile transmembranice de lipide (1729, 1730).

Așadar, biosinteza prostaglandinelor implică, în prealabil, scindarea moleculelor fosfolipidice și eliberarea AGE (fig. 17). Acest proces este controlat de fosfolipaza A și este socotit a fi un proces autolimitativ (1009, 1804), așa cum sugerează datele raportate de Kunze și colab. (988, 989) cu privire la efectul adaosului de fosfolipază A la un mediu de incubație conținînd homogenat de vezicule seminale bovine asupra biosintezei de prostaglandine. În trombocite, fosfolipaza A reglează eliberarea AA din arahidonilfosfatidilcolină (185), iar în alte celule din alte fosfolipide și din trigliceride (1727). Activarea fosfolipazei A este produsă de diverși stimuli fiziologici, farmacologici și patologici, dar mecanismul(e) activării ei nu este (sînt) complet elucidat(e). Conceptul actual asupra activării fosfolipazei A a avut ca punct de plecare constatarea că, în concentrații mici,  $\text{PGE}_1$  inhibă eliberarea de glicerol și AG din țesutul adipos (1496). În baza acestei observații, Ramwell și Shaw (1541) au lansat ipoteza că prostaglandinele endogene sînt responsabile de reglarea lipolizei, pe care o realizează printr-un mecanism de *feed-back* cu participarea altor hormoni (fig. 26). În țesutul adipos se găsesc atît acid arahidonic (1,7%), cît și acid (di)homo- $\gamma$ -linolenic (0,1%) (1727) și se produc în cantități mici, dar suficiente pentru a declanșa acest mecanism de *feed-back*, atît  $\text{PGE}_1$  (1402, 1541), cît și  $\text{PGE}_2$  (1727), pe cale enzimatică (1450), ca și pe calea unei autooxidări neenzimatice (1270). Ritmul de formare a  $\text{PGE}_2$  în țesutul adipos epididimal de șobolan a fost stabilit la 20 ng/g țesut/60 min

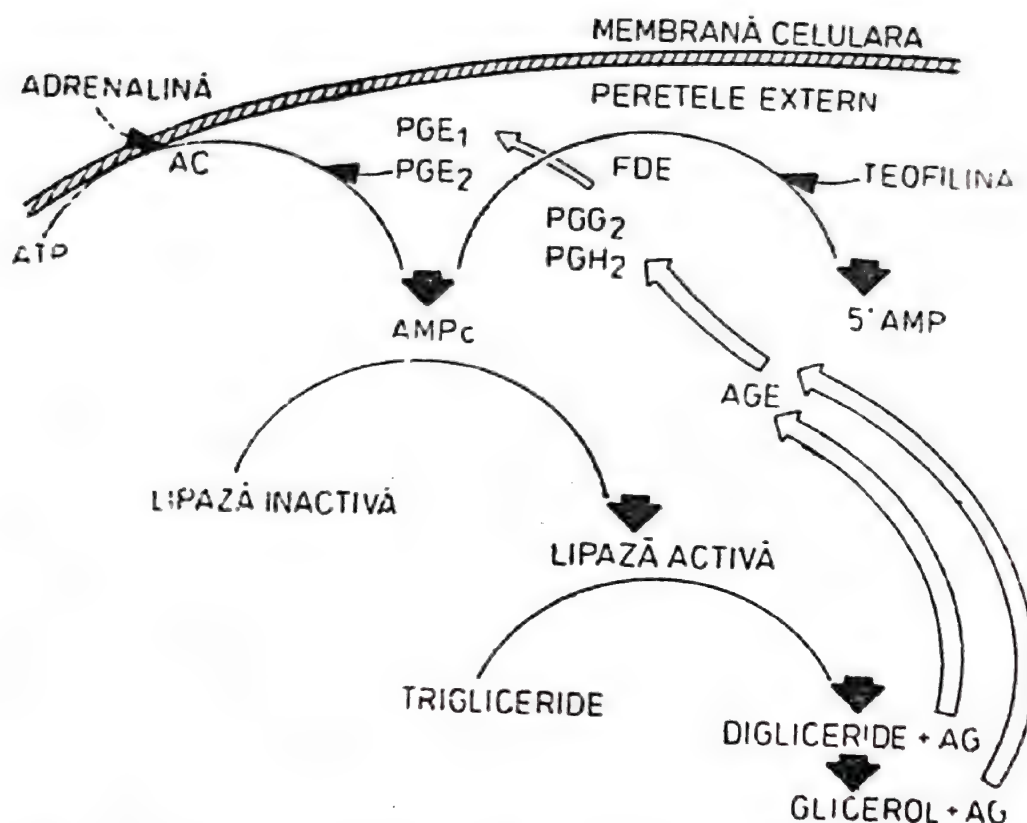


Fig. 26. Schema activării hormonale a lipolizei în țesutul adipos [modificată după Shaw și Ramwell (1541)].

(1727), o cantitate care poate fi efectivă în mecanismul de reglare a lipolizei celulare. În alte celule de mamifere, proporția dintre conținutul de AA și acela de acid (di)homo- $\gamma$ -linolenic este aproximativ de același ordin (795), ceea ce justifică extrapolarea observațiilor privind țesutul adipos și la alte țesuturi.

După scindarea fosfolipidelor de către fosfolipaza A în AGE precursori, aceștia devin susceptibili de a suferi acțiunea enzimelor responsabile de sinteza prostaglandinelor. Se presupune că însăși fosfolipaza A este responsabilă de această susceptibilitate, dat fiind că injectarea ei la broască s-a dovedit a stimula *in vivo* sinteza de prostaglandine în peretele intestinal (429) și că, de asemenea, această enzimă s-a dovedit a stimula *in vitro* biosinteza de prostaglandine (483).

Fosfolipaza A este inhibată complet de mepacrină (1743).

Relația dintre biosinteza de proteine și aportul de AGE este ilustrată în mod peremptoriu în fig. 27. Din această figură se poate vedea că nivelul  $PGE_2$  în medulara renală este mai scăzut cu aproximativ 55% la iepuri AGE — de-



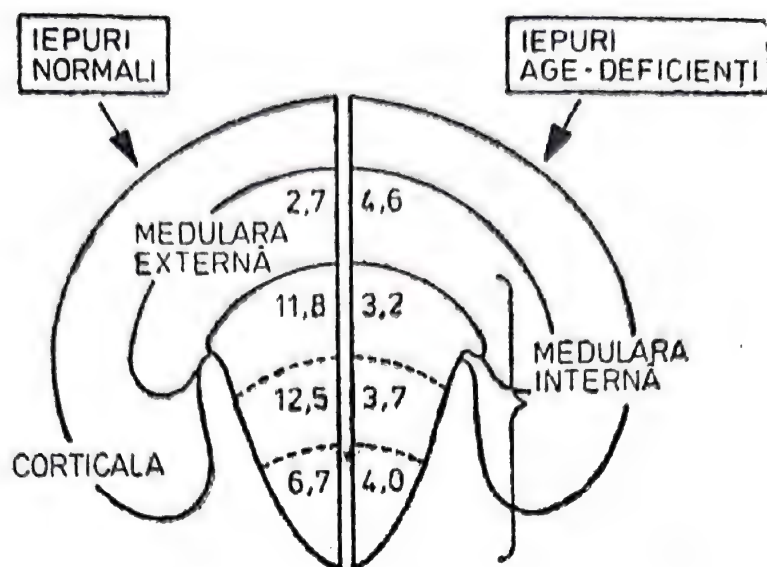


Fig. 27. Conținutul de  $PGE_2$  ( $\mu g/g$  țesut umed) în medulara renală la iepuri normali și iepuri AGE-deficienți [după Jouvenaz și colab. (864)].

ficienți decât la cei normali (864), fapt care se corelează dealtfel, cu scăderea substanțială a granulelor de grăsime (conținătoare de AA și acid (di)homo- $\gamma$ -linolenic) din celulele interstițiale renale la aceste animale (1727). Această relație a fost pusă în evidență și la șobolani la care s-a constatat o scădere remarcabilă a  $PGE_2$  din epiderm după un anumit timp de privațiune de AGE (50 ng/g țesut față de 230,56 ng/g țesut) (1727).

### Sisteme enzimatic

Enzimele care joacă un rol în biosinteza prostaglandinelor sînt legate de membranele celulare. Tentativele de a le solubiliza și a le detașa de aceste membrane au avut pînă acum ca rezultate doar detașarea unor componente ale complexului enzimatic, cunoscut sub numele generic de sintetază prostaglandinică, care sînt capabile să catalizeze nu întregul proces de biosinteză a prostaglandinelor, ci numai anumite etape ale acestuia. În prezent, speranța de a dispune curînd de tehnici care să permită separarea de „enzime pure” din acest complex nu este justificată de rezultate practice.

### *Sintetaza prostaglandinică*

Sintetaza prostaglandinică (sintetaza endoperoxidoprostaglandinică) nu este, de fapt, o enzimă, ci un complex enzimatic responsabil de conversiunea AGE în prostaglandine. În mod normal, ea se află în toate țesuturile de mamifere, alături de AGE care constituie substraturile ei specifice. Astfel, ea a fost izolată din prostata umană (1725), veziculele seminale de berbec (1724), bou (1786) și om (1725), plămînul și intestinul de cobai și oaie (1724), endometrul uman (1724), uterul de oaie și cobăiță (1724), timusul și inima de oaie (1724), ficatul și rinichiul de șobolan, cobai și oaie (1724), pancreasul de oaie (1724), creierul de cobai (1724), stomacul de șobolan (1306) și irisul de porc (1780). Cea mai productivă sursă de sintetază prostaglandinică s-au dovedit a fi veziculele seminale de berbec (793, 1729, 1730). Încercările de separare a sintetazei prostaglandinice au condus la concluzia că ea se află în subfracțiunea microzomală (912, 1724), o subfracțiune eterogenă, care cuprinde citomembrane  $\alpha$  (reticul endoplasmic rugos), citomembrane  $\beta$  (reticul endoplasmic agranular), citomembrane  $\gamma$  (membrane ale complexului Golgi), fragmente de membrană nucleară, fragmente de membrană plasmatică și ribozomi (care ajung în fracțiunea microzomală odată cu citomembranele  $\alpha$ ), adică subfracțiunea care conține aproape exclusiv structuri membranice ale celulei. O subfracțiune deosebit de bogată în această enzimă se poate obține din homogenate de vezicule seminale de berbec prin centrifugare timp de 60 minute la 100 000 X g, după ce în prealabil au fost înlăturate celelalte particule subcelulare prin centrifugare la turații mai mici. Sedimentul astfel obținut și congelat își păstrează activitatea enzimatică cîteva luni prin stocare la  $-20^{\circ}\text{C}$  (793, 795).

În experiențe de incubație a AGE precursori ai prostaglandinelor cu homogenat de vezicule seminale de berbec, ca sursă de sintetază prostaglandinică, se obține un amestec de prostaglandine E și F [în funcție de AGE se obține fie un amestec de  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{1\alpha}$ , fie un amestec de  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , împreună cu produși secundari rezultați din degradarea neenzimatică a intermediarilor endoperoxidici din sinteza prostaglandinelor (128, 161, 1727)]. Condiția



minimă pentru a se obține prostaglandine dintr-un AG este aceea de a exista în structura lui duble legături *cis* cel puțin în pozițiile C<sub>8</sub>, C<sub>11</sub> și C<sub>14</sub>.

#### Relația substrat — enzimă

În ceea ce privește specificitatea de substrat a sintetazei prostaglandinice, ea este foarte greu de stabilit tocmai din cauza eterogenității ei. Încercări de a evalua acest aspect s-au făcut, în afară de AG precursori recunoscuți ai prostaglandinelor, pe mai multe tipuri de substraturi similare: (1) acizi trienoici cu 20 atomi de carbon în care sistemul celor trei duble legături a fost deplasat în lanțurile laterale fie spre gruparea alchilică, fie spre cea carboxilică; (2) compuși în care distanța dintre gruparea alchilică terminală și prima dublă legătură a fost constantă, la poziția  $\omega$ 6, dar în care a variat lungimea lanțului la gruparea carboxilică terminală (aici au fost incluși AG cu 18—22 atomi de carbon și 3—4 duble legături); (3) compuși asemănători aceloră din grupul precedent, în care însă lanțul carboxilic a fost constant, dar a variat lungimea lanțului alchilic (1727). Sintetaza prostaglandinică s-a dovedit a fi activă numai asupra unora dintre membrii ultimelor două grupări de compuși și anume pe lângă  $\omega$ 6-AG naturali, asupra  $\omega$ 5-AG și  $\omega$ 7-AG, care au fost convertiți de către această enzimă în  $\omega$ -norprostaglandine și, respectiv,  $\omega$ -homoprostaglandine cu activitate biologică remarcabilă (tabelul 7). În afară de faptul că sintetaza prostaglandinică acționează numai asupra AG cu 19, 20 și 21 atomi carbon, s-a mai constatat că ea convertește (18:3)- $\omega$ 4-AG și (19:3)-

Tabelul 7. Specificitatea de substrat a sintetazei prostaglandinice ( $\Delta$ -5, 8, 11, 14-precursori și prostaglandinele corespunzătoare) [după Van Dorp (1727)]

$\gamma$	Precursori			Prostaglandine
2	18:3		$\omega$ 4	nici o prostaglandină $\omega$ -nor-PGE <sub>1</sub> și
3	19:3	19:4	$\omega$ 5	$\omega$ -nor-PGE <sub>2</sub>
4	20:3	20:4	$\omega$ 6	PGE <sub>1</sub> și PGE <sub>2</sub>
5	21:3	21:4	$\omega$ 7	$\omega$ -homo-PGE <sub>1</sub> și $\omega$ -homo-PGE <sub>2</sub>
6	22:3		$\omega$ 8	nici o prostaglandină

$\omega$ 5-AG în mono-hidroxi-AG conjugați într-o mai mare parte decât în prostaglandine. De exemplu, dintre acizii tot-*cis*-tetraenoici, cei cu 20 atomi de carbon și homologii lor cu 19 atomi de carbon produc sub acțiunea sintetazei prostaglandinice  $\text{PGE}_2$  în proporție de 71% și, respectiv,  $\alpha$ -nor- $\text{PGE}_2$  în proporție de 41%, în timp ce cei cu 21 sau 22 atomi de carbon produc aceste prostaglandine numai în proporție de 25% (793, 1653). De asemenea, s-a stabilit că există o strînsă corelație între activitatea de AGE a precursorilor prostaglandinici și ritmul de formare a prostaglandinelor corespunzătoare. Astfel, AG cu 18 sau 22 atomi de carbon și trei duble legături la  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_{11}$  și  $\text{C}_{14}$  nu au activitate de AGE și nici nu sînt transformați în prostaglandine de către sintetaza prostaglandinică. Trebuie, de asemenea, semnalat că AG cu 20 atomi de carbon și patru duble legături prezintă, în general, un ritm mai înalt de conversiune în prostaglandine sub acțiunea acestei enzime decât cei cu 20 atomi de carbon și trei duble legături. Se pare că locul și natura acestei a patra duble legături condiționează într-o bună măsură activitatea de AGE a AG precursori (tabelul 8). Din acest tabel se poate vedea că doi stereoizomeri ai AA, în care o dublă legătură *cis* a fost substituită cu o dublă legătură *trans*, prezintă susceptibilități diferite față de acțiunea sintetazei prostaglandinice :

**Tabelul 8.** Relația dintre numărul și natura dublelor legături ale unor AG precursori, activitatea lor de AGE și conversiunea lor în prostaglandine E [după Van Dorp (1727)]

AG (20 : 3 și 20 : 4)	Activitatea AGE (18 : 2- $\omega$ 6 = =100)	Ritmul de formare a prostaglan- dinelor (20 : : 3- $\omega$ 6 = =100)	Prostaglan- dine for- mate
8 <i>c</i> , 11 <i>c</i> , 14 <i>c</i>	102	100	$\text{PGE}_1$
2 <i>t</i> , 8 <i>c</i> , 11 <i>c</i> , 14 <i>c</i>	—	18	2 <i>t</i> — $\text{PGE}$
3 <i>t</i> , 8 <i>c</i> , 11 <i>c</i> , 14 <i>c</i>	—	65	3 <i>t</i> — $\text{PGE}$
4 <i>c</i> , 8 <i>c</i> , 11 <i>c</i> , 14 <i>c</i> <sub>x</sub>	67	66	4 <i>c</i> — $\text{PGE}$
5 <i>c</i> , 8 <i>c</i> , 11 <i>c</i> , 14 <i>c</i> <sub>x</sub>	106	107	$\text{PGE}_2$
5 <i>t</i> , 8 <i>c</i> , 11 <i>c</i> , 14 <i>c</i>	—	45	5 <i>t</i> — $\text{PGE}$
8 <i>c</i> , 11 <i>c</i> , 14 <i>c</i> <sub>x</sub> 18 <i>c</i>	7	6	18 <i>c</i> — $\text{PGE}$
5 <i>c</i> , 8 <i>c</i> , 11 <i>c</i> , 14 <i>t</i>	—	2	—

\*Stereoizomeri ai AA; *c*, *cis*; *t*, *trans*.



acidul 5-*trans*-arahidonic este atacat, formându-se un izomer activ al  $\text{PGE}_2$ , în timp ce, practic, acidul 14-*trans*-arahidonic nu este convertit în prostaglandină. Izomerii prostaglandinici obținuți din izomerii corespunzători ai AA, au în general, o activitate mai slabă decât prostaglandinele respective. Din acest punct de vedere, 2-*trans*- $\text{PGE}_2$  prezintă un oarecare interes, pentru că ea s-a dovedit a fi un inhibitor foarte puternic al agregării trombocitare, dar un foarte slab stimulant al contractilității mușchiului neted ileal (956, 1727). Derivații esterici și derivații alcoolici ai AGE precursori, ca tot-*cis*-8, 11, 14-eicosatrienolul sau tot-*cis*-5, 8, 11, 14-eicosatetraenolul, nu constituie substraturi pentru sintetaza prostaglandinică (1653).

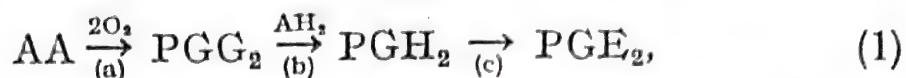
În sfârșit, trebuie menționat că transformarea AGE precursori în prostaglandine poate avea loc și în absența unei activități enzimatică, dacă, bineînțeles, este prezent oxigenul, dar producția de prostaglandine este foarte scăzută în acest caz (1270).

### *Alte enzime*

S-a observat că în prezența glutathionului, activitatea sintetazei prostaglandinice este stimulată considerabil, dar se formează aproape exclusiv prostaglandine E, în dauna prostaglandinelor F (795, 1729, 1730). Una dintre enzimele incriminate în această reacție este peroxidaza glutationică (1729, 1730). Rolul glutathionului în sinteza prostaglandinelor pare a fi cu totul particular, pentru că prin utilizarea altor compuși sulfhidrici (cisteină, homocisteină, tiofenol, acid tioglicolic) s-au obținut rezultate incomparabil mai slabe (795).

Disponibilitățile de intermediari endoperoxidici prostaglandinici din ultimii ani au permis să se lămurească într-o mai mare măsură căile de biosinteză a prostaglandinelor „clasice” ( $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGD}_2$ ), a HHT și a dialdehidei malonice asociate acestuia, dar mai ales au permis să se stabilească factorii care influențează raporturile dintre acești produși finali.

Astăzi se presupune că succesiunea etapelor conversiunii AA în  $\text{PGE}_2$  în microzomi este următoarea\* :



$\text{AH}_2$  indicînd un donor convenabil de hidrogen. Este destul de sigur că reacțiile (a) și (b) sînt catalizate de aceeași enzimă. Recent, această enzimă a fost purificată (pînă la homogenitate) de către Miyamoto și colab. (1207), care au folosit ca sursă veziculele seminale de bou, și a fost numită sintetază endoperoxidică prostaglandinică (endoperoxid-sintetază prostaglandinică). Această enzimă desfășoară în același timp o activitate ciclooxygenazică (cu capacitatea de a încorpora două molecule de oxigen) și o activitate peroxidazică (332). În legătură cu acest fapt, trebuie subliniat că activitatea acestei enzime poate fi inhibată de catalază. Catalaza ar putea fi unul din inhibitorii citoplasmatici care maschează uneori activitatea acestei enzime în extractele „crude” din țesuturi de mamifere (616, 764, 1050, 1220, 1437, 1495, 1805). Reacția (c) este controlată de o izomerază endoperoxidică ( $\text{PGH}_2 \rightarrow \text{PGE}_2$ -izomerază) (1268), care este, de asemenea, o enzimă localizată în membranele celulare. Aceasta este reacția în care are loc intervenția, mai sus menționată, a glutatationului (și, implicit, a enzimelor corelate) în sinteza prostaglandinelor.

Sintetaza endoperoxidică prostaglandinică nu se găsește totdeauna împreună cu izomeraza endoperoxidică. Astfel, se explică faptul că, de exemplu, în plămînul de cobai și în trombocite,  $\text{PGH}_2$  este convertit în  $\text{TXB}_2$  (688), în timp ce în diverse organe de șobolan sau oaie  $\text{PGH}_2$  este transformat în  $\text{PGD}_1$  și  $\text{PGD}_2$  (332, 1268). Dar chiar atunci cînd aceste două enzime se află împreună, nu totdeauna procesul de biosinteză duce la proporții similare de prostaglandine.

Recent, Christ-Hazelhof și colab. (332) au demonstrat că nu numai glutation-peroxidaza, ci și glutation-S-transferaza împreună cu serumalbuminele sînt implicate în această diversificare. După cum se știe, glutation-peroxidaza catalizează reducerea  $\text{H}_2\text{O}_2$ , ca și a altor hidroperoxizi organici, în prezența glutatationului ca donor de hidrogen (537, 1084) și, dintre hidroperoxizii organici, s-a con-

\*Pentru formulele structurale, a se revedea fig. 22 și 23.



statat că 15-hidroperoxi-PGE<sub>1</sub> este rapid redusă de către această enzimă (1729). Deși se cunoaște faptul că peroxizii dialchilici nu sînt atacați de această enzimă, s-a presupus că inelul endoperoxidic tensionat al PGH<sub>2</sub> s-ar putea comporta diferit față de ea, dar tentativele efectuate în vederea confirmării acestei presupunerii nu au dat rezultatele scontate. În ciuda faptului că această enzimă este capabilă să atace 15-hidroperoxi-PGE<sub>1</sub> și acidul 13-hidroperoxi-9, 11-octadecadienoic, ea nu poate transforma PGH<sub>2</sub> în PGF<sub>2α</sub> nici chiar cînd enzima se află în exces (150 μg proteină) (332). În schimb, glutathion-S-transferaza, în variatele ei tipuri, pare a fi responsabilul primar al reacției (c) de transformare a PGH<sub>2</sub> în prostaglandine stabile.

Glutathion-transferazele acționează asupra substraturilor organice cu centri electrofilici, cum sînt compuși cu clor, cetonele nesaturate conjugate și epoxizii (279, 653, 655). În experiențe cu glutathion-S-transferazele A, B, C și D + E, extrase și purificate din ficat de șobolan (655) și glutathion-S-transferazele SL, SL1 și SL2, extrase din plămîin de oaie (332), s-a putut arăta că fiecare dintre ele este capabilă să ducă la creșterea concentrației de PGF<sub>2α</sub> după incubare cu PGH<sub>2</sub>, dar pe lîngă PGF<sub>2α</sub>, glutathion-S-transferazele SL s-au dovedit a produce și PGD<sub>2</sub>, în timp ce glutathion-S-transferazele hepatice, în special B și D + E, produc cantități mai mari de PGE<sub>2</sub> (332). Prezența glutathionului este necesară atît pentru formarea PGF<sub>2α</sub>, cît și pentru formarea PGD<sub>2</sub>. În ceea ce privește specificitatea de substrat, glutathion-S-transferazele SL pot fi comparate, într-o anumită măsură, cu glutathion-S-transferaza hepatică B (655), care este mult asemănătoare (dacă nu chiar identică) cu ligandina, o proteină hepatică majoră, cu rol în cuplajul proteină-enzimă (654). Atît glutathion-S-transferaza pulmonară, cît și glutathion-S-transferaza hepatică B sînt dimerice (sînt constituite din două lanțuri polipeptidice cu greutate moleculară egale), au greutate moleculară aproximativ egale (cea dintîi 46 000, iar cea de a doua 45 000), au un punct izoelectric foarte ridicat (9,8—9,9), conținutul lor de aminoacizi este foarte asemănător (tabelul 9), după cum asemănătoare este și specificitatea lor de substrat (332).

Dat fiind că, așa cum s-a menționat mai sus, glutathion-S-transferazele realizează adițiunea GS<sup>(-)</sup> la centrul electrofilic al substraturilor (279, 653, 655), s-a presupus că aceste

**Tabelul 9. Conținutul în aminoacizi al glutation-S-transferazel SL (pulmonară) în comparație cu conținuturile în aminoacizi ale glutation-S-transferazelor A, B și C (hepatice) [după Habig și colab. (655) și Christ-Ha-zelhof și colab. (332)]**

Enzima	Liz	His	Arg	Asp	Tre	Ser	Glu	Pro	Gli	Ala	Val	Met	Ile	Leu	Tir	Ten	Trp
SL	37	6	20	35	12	13	45	22	25	27	23	7	21	52	12	15	10
A	26	6	22	37	11	18	46	20	21	31	25	8	18	50	13	17	9
B	34	6	21	45	13	20	42	22	19	20	11	10	22	45	23	20	6
C	35	6	21	44	12	17	41	22	21	20	22	10	19	45	22	22	6

Rezultatele sînt exprimate în mol aminoacizi/45 000 g enzimă.



enzime realizează adiția  $\text{GS}(-)$  la endoperoxidul prostaglandinic și că, astfel, s-ar obține un complex foarte hidrofil endoperoxid prostaglandinic-glutation (*prostaglandin-glutathione adduct*). Tentativele de a detecta acest complex în cursul transformării  $\text{PGH}_2$  în  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și/sau  $\text{PGE}_2$  nu au dat rezultatele scontate chiar atunci când s-au folosit perioade foarte scurte de incubație (15 s) a substratului cu enzima (332), ceea ce înseamnă fie că el nu se produce în cantități detectabile, fie că el este foarte nestabil. A fost însă demonstrată formarea unui complex  $\text{PGA}_1$ -glutation în hematii (278, 279) și în plămînul de iepure (634, 635) dar acest complex are cu totul altă semnificație, el fiind un produs de sulfoconjugare al unui metabolit al acestei prostaglandine, a cărei formare este favorizată de jumătatea ciclopentanică particulară în cazul prostaglandinelor de tip A (278). Oricum, este de reținut că glutathion-S-transferazele sînt răspîndite în toate țesuturile și organele (710) și, ca atare, ele pot fi implicate atît în reacțiile de sinteză, cît și în cele de degradare a prostaglandinelor.

Un aspect surprinzător este acela că serumalbuminele unor specii diverse de mamifere (om, oaie, porc, bou, șobolan, cobai, iepure) sînt capabile, în lipsa oricărui cofactor, să catalizeze reacțiile  $\text{PGH}_1 \rightarrow \text{PGD}_1$  și  $\text{PGH}_2 \rightarrow \text{PGD}_2$  (332, 672). Acest efect diferă de la o specie animală la alta [de exemplu, serumalbumina bovină este mult mai activă decît serumalbuminele de iepure (fig. 28)]. Este cunoscut faptul că albuminele leagă numeroși compuși organici, în special AG liberi și se consideră că fiecare moleculă de albumină are mai mulți „centri puternici de legare” a AG liberi (1343). Este de presupus că stimularea formării de  $\text{PGD}_1$  și  $\text{PGD}_2$  de către serumalbumine are la bază interacțiunea endoperoxidului prostaglandinic cu acești centri din moleculele lor, fapt sugerat de constatarea că AA deprimă sau anulează acest efect al serumalbuminelor (inhibiția este aproape completă la aproximativ 6 mol AG/mol serumalbumină) (332). Procesul de activare a formării de  $\text{PGD}_1$  și  $\text{PGD}_2$  de către serumalbumine nu poate fi pus pe seama grupărilor lor -SH libere, pentru că procesul nu este influențat de blocarea acestor grupări cu *p*-cloromercuribenzoat sau NEM (332), ci pare a fi vorba mai curînd de un proces enzimatic.

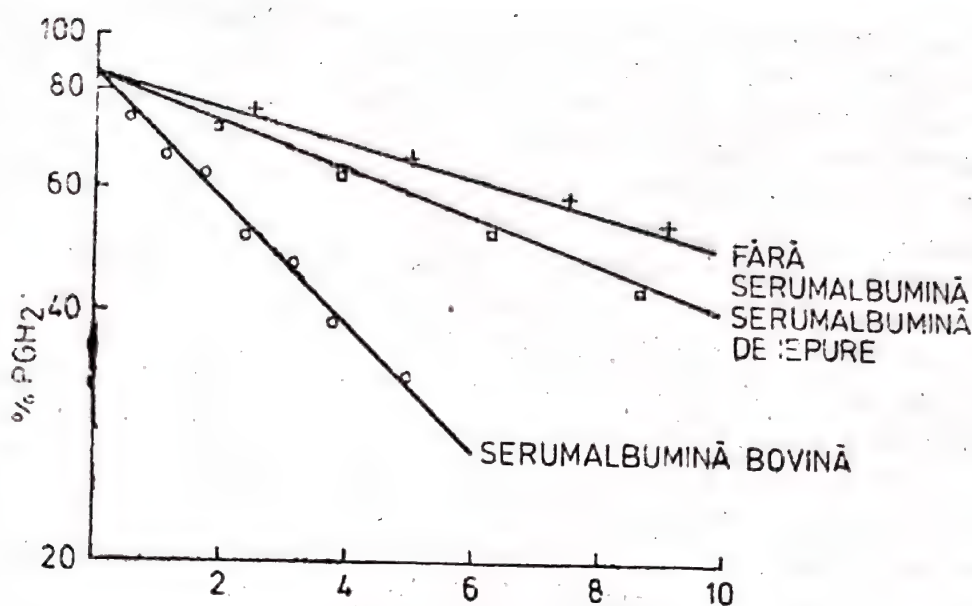


Fig. 28. Incubația a 9 nmol ( $1-^{14}\text{C}$ )- $\text{PGH}_2$  în 2 ml mediu conținând 0,1 M Tris-HCl/0,1 M fosfat de potasiu/1 mM EDTA ( $\text{pH}$  8,0) la  $20^\circ\text{C}$  în absența și prezența a 2 mg (29 nmol) serumalbumină bovină sau serumalbumină de iepure. Raporturile PGD/PGE rezultate au fost 0,35 fără adaos de serumalbumină, 0,47 cu adaos de serumalbumină de iepure și 2,50 cu adaos de serumalbumină bovină [după Christ-Hazelhof și colab. (332)].

### Activatori și inhibitori ai biosintezei prostaglandinelor

În afară de glutatation, activitatea sintetazei prostaglandinice este stimulată, de asemenea, de acidul ascorbic (vitamina C) și variați compuși fenolici, dar în această privință ei sînt mai puțin eficienți decît glutatationul (1267, 1725). În legătură cu acest fapt, trebuie menționat că unii antioxidanți fenolici, ca  $\alpha$ -tocoferolul, hidroxitoluenul butilat și propilgalatul, s-au dovedit a fi inhibitori ai peroxidării lipidice (779, 1672) și, cum era de așteptat, ei sînt și antagoniști ai peroxidării AA de către dioxigenaza din veziculele seminale de berbec (1012). Pe de altă parte, s-a constatat că un antioxidant biologic,  $D$ -1- $\alpha$ -tocoferolul (vitamina E), administrat la șobolani *per os*, sub formă de acetat, inhibă agregarea trombocitară indusă de collagen (1105). Mai mult, s-a observat că agregarea rapidă a trombocitelor umane spălate indusă de AA peroxidat exogen este abolită prin pretratarea acestui peroxid lipidic cu  $\alpha$ -tocoferol (1190). S-a sugerat că aceste efecte ale  $\alpha$ -



tocoferolului se datoresc interceptării formării intermediarilor peroxidici prostaglandinici de către acest compus (779, 1105). Sugestia se bazează, pe de o parte, pe acțiunea cunoscută a  $\alpha$ -tocoferolului de antioxidant puternic *in vitro* (1674) care s-ar putea manifesta și *in vivo*, prin mediația unor radicali liberi (611, 1565), în cursul generării de  $\text{PGG}_2$  sau  $\text{PGH}_2$  (1497), avînd ca urmare o depresiune a acestui proces, iar pe de altă parte pe posibilitatea ca acest compus să modifice structura membranelor biologice (1098) și, implicit, să perturbe activitatea sistemelor enzimatice legate de aceste membrane, cum sînt fosfolipaza A și sintetaza prostaglandinică (329, 779, 967).

În aceeași ordine de idei, trebuie semnalat că morfina, A, hidrochinona și, probabil, colchicina și clorpromazina induc o stimulare moderată a sintetazei prostaglandinice și că, în contrast, nici adeninnucleotidele neciclice, nici nicotinamidoadeninnucleotidele nu au vreun efect asupra acestui sistem enzimatic (272, 356, 1302, 1444, 1760). Activitatea sintetazei prostaglandinice se află însă într-o relație specială cu AMPc și cu agenții care condiționează nivelul său celular. În experiențe pe șobolan, s-a arătat că biosinteza de  $\text{PGE}_2$  în lipocite este stimulată în mod considerabil *in vitro*, atît de NA, care activează AC, cît și de teofilină care inhibă FDE, în ambele circumstanțe efectul direct fiind creșterea cantității de AMPc (407). Mai mult, s-a observat că și adaosul de dibutiril-AMPc la mediul de incubație are drept consecință creșterea cantității de  $\text{PGE}_2$  din lipocite (407), la fel cum se întîmplă și în alte celule, cum sînt celulele tiroidiene (265), fibroblastii, celulele neuroblastomatoase și celulele gliomatoase (693).

Totuși, aceste observații nu pot fi generalizate la toate celulele, dat fiind că în cazul trombocitelor situația este, într-o bună măsură, diferită. În acest caz, s-a constatat că atît AMPc (1128), cît și derivatul său dibutirilic (2, 1483) inhibă agregarea trombocitară și așa-numita *release reaction*, indusă de diverși agenți, ca ADP, collagen și A. S-a arătat, de asemenea, că  $\text{PGE}_1$  și, într-o măsură mai mică (adică în concentrații mai mari),  $\text{PGE}_2$  inhibă agregarea trombocitară (161, 492, 955, 956, 1480). În concentrații mici,  $\text{PGE}_2$  s-a dovedit însă a stimula agregarea trombocitară produsă de o doză submaximală de ADP (1481). Dat fiind că  $\text{PGE}_1$  și, în concentrații mari,  $\text{PGE}_2$  măresc



nivelul AMPc trombocitar, în timp ce  $\text{PGE}_2$ , în concentrații mici, ADP, colagenul și, spre deosebire de lipocite, chiar și A scad nivelul trombocitar al acestuia, Salzman (1479, 1481) a emis ipoteza că scăderea nivelului AMPc trombocitar este condiția necesară pentru a se produce agregarea trombocitară și *release reaction* (1481). Recent, s-a arătat că și  $\text{PGG}_2$ ,  $\text{TXA}_2$  și  $\text{TXB}_2$  induc agregarea rapidă a trombocitelor umane și *release reaction* (686, 1661) și, mai mult, că în cursul acestui proces, declanșat prin acțiunea altor agenți, trombocitele eliberează  $\text{PGG}_2$ ,  $\text{TXA}_2$  și  $\text{TXB}_2$  (687). Efectul  $\text{PGG}_2$  de agregare trombocitară s-a dovedit a fi inhibat de furosemid, care este un inhibitor competitiv al agregării trombocitare induse de ADP (1119). Toate aceste date au condus la concluzia că  $\text{PGG}_2$  este mediatorul comun al celorlalți agenți producători ai agregării trombocitare, concluzie atestată și de descoperirea unui caz clinic de disfuncție ciclooxygenazică trombocitară (1119, 1498) și au constituit argumente în sprijinul ipotezei că depresiunea sintezei de prostaglandine este condiția prealabilă a scăderii nivelului AMPc în trombocite (1479, 1481). În acest context se înscriu și observațiile recente ale lui Miller și Gorman (1193) și Claesson și Malmsten (333), potrivit cărora  $\text{PGG}_2$  inhibă creșterea concentrației trombocitare de AMPc ca răspuns la acțiunea  $\text{PGE}_1$ . Acțiunea trombocito-agregantă a  $\text{PGG}_2$  a fost pusă însă pe seama eliberării de ADP din trombocite, dat fiind, pe de o parte, că reducerea prealabilă a nivelului acestuia prin fosforilarea lui (în sistemul CP/CPK) are ca efect scăderea remarcabilă a acestei acțiuni (395) și, pe de altă parte, că furosemidul are, de asemenea, un efect deprimant asupra acestei acțiuni (1119). Este puțin probabil ca alternativa presumptivă ca  $\text{PGG}_2$  să acționeze direct asupra AC (1193) să exprime realitatea, pentru că  $\text{PGG}_2$  își manifestă efectul de scădere a nivelului AMPc trombocitar numai când se produce eliberarea de ADP din trombocite și pentru că scăderea nivelului AMPc trombocitar nu este inhibată de inhibitori ai sintezei de prostaglandine, ca indometacinul (333), ceea ce contravine oarecum ipotezei lui Salzman (1479, 1481), conform căreia biosinteza prostaglandinelor condiționează în mod esențial scăderea AMPc trombocitar.

$\text{PGG}_2$ , la fel ca și alți inductori ai agregării trombocitare, provoacă, pe lângă eliberarea de ADP, eliberare de 5-HT din trombocite și, în consecință, 5-HT ar putea fi, de





asemenea, incriminată în scăderea nivelului AMPc în aceste celule. Totuși, concentrații de 5-HT exogenă, echivalente acelor pe care le eliberează trombocitele, s-au dovedit a nu avea un efect semnificativ asupra conținutului de AMPc din plasma bogată în trombocite (9). În schimb, trombocitele umane spălate nu sînt agregate de ADP, care devine efectiv în acest caz numai în prezența proteinelor plasmatiche. Spre deosebire de ADP,  $PGG_2$  și  $TXA_2$  provoacă agregarea acestor trombocite, chiar și în absența proteinelor plasmatiche (688, 937), ceea ce sugerează, pe de o parte, că mecanismul de inducere a agregării trombocitare nu este unic, iar pe de altă parte că există diferențe de interceptare a acestor mecanisme de către agenții incriminați. Mai mult, recent s-a demonstrat că dibutiril-AMPc, ca și alți compuși cunoscuți a induce creșterea concentrației AMPc endogen, inhibă sinteza  $PGG_2$  în trombocite, în timp ce nivelurile scăzute de AMPc favorizează sinteza acestuia și că, în concentrații mici, dibutiril-AMPc exogen, care inhibă în mod evident agregarea trombocitară și *release reaction* provocată de collagen și ADP, nu produce o inhibiție semnificativă a agregării trombocitare și *release reaction* provocată de  $PGG_2$  (1118). În schimb, așa cum s-a menționat mai sus, creșterea nivelului AMPc trombocitar indusă de  $PGE_1$  s-a dovedit a avea efect inhibitor remarcabil asupra agregării trombocitare provocate de  $PGG_2$  (333, 1193). Aceste observații arată că efectul AMPc de reglare a agregării trombocitare și a *release reaction* se realizează nu numai prin acțiunea lui asupra ciclooxygenazei, ci și prin acțiuni asupra reacțiilor precedente sau consecutive intervenției acestei enzime în procesul de agregare trombocitară și *release reaction* și în procesul de sinteză a prostaglandinelor (333). De exemplu, AMPc ar putea activa și fosfolipaza A, provocînd astfel eliberarea AA din fosfolipide (fig. 29).

Este interesant de semnalat că există unele date în sprijinul ideii că și alți monofosfați ciclici, ca GMPc și dibutiril-GMPc, în doze mici, nu și în doze mari, ar potența agregarea trombocitară și *release reaction*, printr-un mecanism similar celui al AMPc și dibutiril-AMPc, însă există mai multe alte date experimentale care infirmă acest fapt (333, 706, 1193), în ciuda unor observații indubitabile privind creșterea nivelului de GMPc trombocitar prin acțiunea collagenului și a altor inductori ai agregării trombocitelor

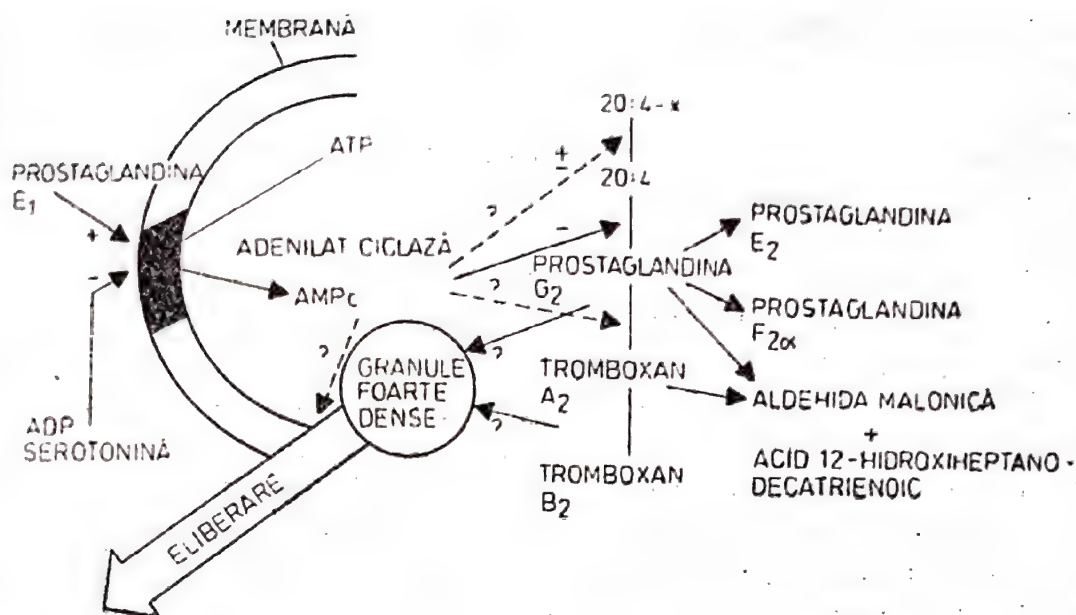


Fig. 29. Schemă ipotetică privind interacțiunile dintre prostaglandine, tromboxani și AMPc în trombocitele umane. 20:4-X, acid arahidonic „fixat” în stocurile de fosfolipide; 20:4, acid arahidonic liber [după Claesson și Malmsten (333)].

și scăderea lui prin acțiunea acidului acetilsalicilic (AAS, aspirină).

În prezent, există o evidență considerabilă, atât experimentală, cât și clinică, asupra implicațiilor AAS și a celorlalți trei agenți antiinflamatori cu utilizare clinică largă, indometacinul [acid 1-(*p*-clorobenzoil)-5-metoksi-2-metilindol-3-acetic], fenilbutazona și suprofenul (11, 359, 519, 539, 541, 1741, 1742), în sinteza prostaglandinelor, care au fost stabilite prin studii privind efectele lor inhibitorii asupra funcțiilor trombocitare (agregare, degranulare și relația trombocitelor cu trombina) (505, 1275, 1397, 1578, 1705, 1735) și asupra funcției contractile a mușchiului neted intestinal (475–478). Activitatea AAS ( $CI_{50} = 3,75 \cdot 10^{-4}M$ ) este mult mai slabă decât aceea a indometacinului ( $CI_{50} = 5 \cdot 10^{-7}M$ ) (1760). [Acesta din urmă, administrat la cobai în doză orală de 50 mg/kg/zi (3 zile), reduce excreția urinară a acidului  $5\beta,7\alpha$ -dihidroxi-11-oxotetranorprostanic, metabolitul major al  $PGE_2$ , cu 98% (683).] Disfuncția trombocitară provocată de AAS a fost pusă pe seama interceptării de către această substanță a uneia dintre fazele agregării trombocitare, și anume *release reaction* (1812), care este condiționată într-o măsură deosebită de prostaglandine. Acestea sînt eliberate în cantități crescute din trombocite în cursul activării acestor celule de



către trombină (1578). AAS s-a dovedit a inhiba atât producția trombocitară de prostaglandine, cât și agregarea trombocitară (517). S-a demonstrat că inhibiția sintezei de prostaglandine la nivel trombocitar prin AAS are loc prin perturbarea fazei de peroxidare lipidică a acestui proces, controlată de ciclooxygenază (686, 687, 1451), fie prin intrarea AAS în competiție cu această enzimă pentru substratul lipidic specific (1451), fie prin acetilarea directă a enzimei de către AAS și alterarea consecutivă a afinității acesteia pentru substrat (1460). Durata efectului AAS *in vivo* asupra fazei de peroxidare lipidică din cursul sintezei prostaglandinelor în trombocite a fost evaluată prin determinarea producției de DAM de către trombocite după expunerea lor la acțiunea trombinei și a NEM și s-a stabilit că acest efect este ireversibil (el rămâne nemodificat pe întreaga durată de viață de 10 zile a acestor celule) (1654, 1655) sau aproape ireversibil (el durează 8 zile, cu o redresare a sintezei de prostaglandine din seria E de peste 90% între cea de-a doua și cea de-a opta zi de la administrarea AAS) (835). Efectul AAS asupra megakariocitelor pare a depinde de stadiul lor evolutiv, el manifestându-se numai asupra acelor care se află la cel mult două zile înainte de eliberarea lor în circulație (835).

O substanță antipiretică, anume 4-acetamidofenolul (paracetamol) are, de asemenea, acțiune inhibitorie asupra sintezei prostaglandinice (542, 1735). Inițial, pe baza experiențelor efectuate pe sintetaza prostaglandinică din țesut pulmonar de cobai, s-a considerat că activitatea ei este mai slabă decât aceea a AAS și indometacinului (1735), deși ea are efecte analgezice și antipiretice identice. Paracetamolul nu are însă efecte antiinflamatorii (1735). Ulterior, rezultatele experiențelor cu sintetază prostaglandinică din creier de iepure au demonstrat că aceste trei substanțe au acțiune inhibitorie aproape egală asupra acestei enzime (542). Cum acțiunea antipiretică și, probabil în parte, acțiunea analgezică sînt efecte centrale, în timp ce acțiunea antiinflamatorie este un efect periferic, s-a tras concluzia că substanțele antipiretice lipsite de efect inflamator inhibă sintetaza prostaglandinică numai în sistemul nervos central, nu și în țesuturile periferice (511).

Inhibiția sintezei prostaglandinice este produsă, de asemenea de unii AG polinesaturați, ca acidul linoleic (18 : 2,  $\omega$ 6) și acidul linolenic (18 : 3,  $\omega$ 3). Acest efect a fost demon-

strat pe enzima extrasă din veziculele seminale de berbec și din peretele gastric de șobolan (1310). [AG mononesaturați, ca acidul oleic (18:1,  $\omega$ 9), nu au acest efect (1726) sau au un efect inhibitor mult mai redus (793, 795).] Anumiți izomeri conținând legături *trans* ai acestor acizi pot fi obținuți prin reacții chimice simple pornind de la 8c, 11c, 14c-AG (20:3). Această posibilitate este ilustrată de fig. 30, în care sînt redate structurile chimice a doi asemenea compuși, și anume a acidului 8-*cis*-12-*trans*-14-*cis*-eicosatrienoic și a acidului 5-*cis*-8-*cis*-12-*trans*-14-*cis*-eicosatetraenoic (1264, 1727). S-a stabilit că inhibiția sintetazei prostaglandinice produsă de acești inhibitori este de tip competitiv, inhibitorii fiind în stare să ocupe în mod tranzitoriu centrul activi ai unora din enzimele complexului enzimatic, fapt demonstrat de posibilitatea de a-i recupera chiar după perioade foarte lungi de incubație în prezența unor cantități mari de enzimă (1727). Este foarte interesant de semnalat că acești compuși nu au capacitatea de a inhiba și reacția de peroxidare a acidului (di)homo- $\gamma$ -linolenic de către lipoxidaza din soia, chiar atunci cînd se folosesc cantități foarte mari de inhibitor (1727). Efectul acestor compuși este mult mai important *in vitro* decît *in vivo*, probabil ca urmare a metabolizării lui parțiale în ficat, înainte de a-și exercita acțiunea (s-a constatat că după administrarea acidului 8-*cis*-12-*trans*-14-*cis*-eicosatrienoic la șobolan, o anumită parte este încorporată în ficat) (1727). Din această clasă de inhibitori ai sintetazei prostaglandinice face parte, de asemenea, acidul eicosa-5, 8, 11, 14-tetra-

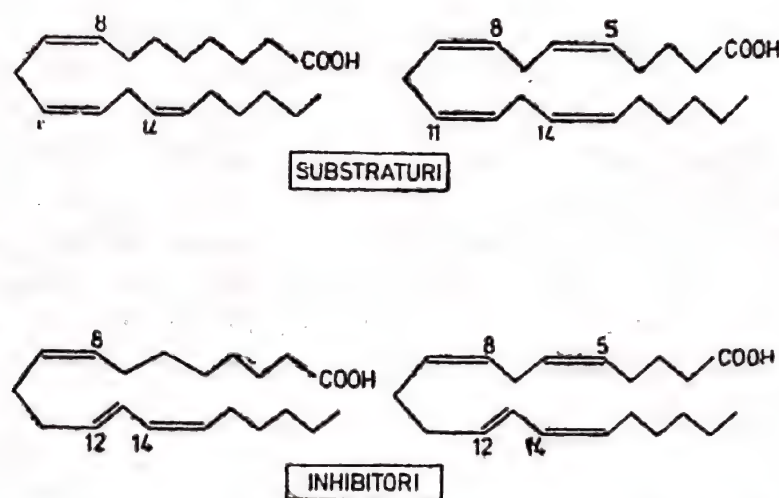


Fig. 30. Acizi grași polinesaturați inhibitori competitivi ai sintetazei prostaglandinice și substraturile corespunzătoare [după van Dorp (1727)].





inoic (AET), care este un analog acetilenic al AA<sup>\*</sup> (12, 13). Un derivat metilat al acidului propionic, acidul D-2(6-metoksi-2-metil)-propionic (naproxen), s-a dovedit a avea efect inhibitor asupra sintetazei prostaglandinice atât *in vitro* (698), cât și *in vivo* (391).

Printre inhibitorii mai puțin cunoscuți ai sintetazei prostaglandinice se află și acidul flufenamic, care s-a dovedit a inhiba *in vitro* formarea de PGE<sub>1</sub> din acid (1-<sup>14</sup>C)-8, 11, 14-eicosatrienoic în fracțiunea microzomală din veziculele seminale bovine (1208) și fracțiunea microzomală renală de șobolan (697) și a deprima excreția de PGF<sub>2α</sub> endogenă la această specie (697). În experiențele *in vitro* s-a constatat că acidul flufenamic are o CI<sub>50</sub> mai apropiată de aceea a AAS decât de aceea a indometacinului ( $1 \cdot 10^{-5}$  M) (697, 1208). De asemenea, un preparat antiserotoninic, izopropilnoradrenocromsemicarbazona (divascan), s-a dovedit a inhiba *in vitro*, în lipsa unor cofactori (glutathion redus și hidrochinonă), biosinteza prostaglandinelor din seria E în medulara renală de iepure, CI<sub>50</sub> fiind în acest caz  $2 \cdot 10^{-5}$  M (1760) sau  $3,2 \cdot 10^{-5}$  M (177), dar el nu influențează în nici un fel contracția ileumului de cobai indusă *in vitro* de PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, ACh sau AT II (177). Prin acțiunea sa inhibitorie asupra sintetazei prostaglandinice este explicată eficacitatea divascanului în migrenă și, în special, în unele diateze hemoragice și în unele procese inflamatorii. Fenelazina și fenilpropilhidrazina, cunoscute ca inhibitori ai MAO, prezintă, de asemenea, efecte inhibitorii asupra sintetazei prostaglandinice (CI<sub>50</sub> =  $6,25 \cdot 10^{-6}$  M și, respectiv, CI<sub>50</sub> =  $7,5 \cdot 10^{-5}$  M) (1043, 1760). Ca și izopropilnoradrenocromsemicarbazona, indometacinul și AAS, nici fenelazina și nici fenilpropilhidrazina nu influențează efectele *in vitro* ale PGE<sub>1</sub> asupra ileumului de cobai (1760). Datele privind inhibiția sintetazei prostaglandinice de către izopropilnoradrenocromsemicarbazonă, fenelazină și fenilpropilhidrazină nu sînt însă unanim admise (140). Alți inhibitori ai sintetazei prostaglandinice, recent introduși în studiu, sînt pirofenul (977), meclofenamatul (667) și voltarenul (GP 45840, diclofenat de sodiu) (978). Toți inhibitorii sintetazei prostaglandinice, mai sus enumerați, produc o inhibiție aproape ireversibilă a enzimei (478, 1583). Lucrări recente (977, 978) prezintă date care sugerează că sinteza prostaglandinică poate fi foarte rezistentă la acțiunea inhibitorilor ei și că chiar și o mică fracțiune de



enzimă neblocată este în stare să sintetizeze prostaglandine înecantități suficiente pentru ca să poată avea loc, în timp, o restaurare a funcțiilor afectate. Mai mult, se consideră că în țesuturi poate exista un adevărat spectru de sintetaze prostaglandinice cu afinități foarte diferite pentru un anume inhibitor (977, 978).

În sfârșit, unii cationi bivalenți, ca  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ , sînt în stare să producă inhibiția, de grade variabile, a sintetazei prostaglandinice (1008, 1267, 1727).

Recent au fost descriși și cîțiva inhibitori ai liniilor de sinteză a  $TXA_2$  și PGX din endoperoxizii prostaglandinici. Astfel, benzidamina s-a dovedit a inhiba formarea  $TXA_2$  (1213), iar acidul 15-hidroperoxiarahidonic formarea PGX (1212). Ciclooxygenaza prostaglandinică din numeroase țesuturi de mamifere și de altă proveniență este inhibată de dietiltiocarbamat, un chelator cu mare specificitate pentru  $Cu^{2+}$  (1055, 1220).

Una dintre problemele puse în discuție foarte recent este aceea a existenței în plasma și serul sanguin ale mamiferelor a unui inhibitor endogen al sintetazei prostaglandinice (IESP) în stare să scadă substanțial producția de prostaglandine în homogenatul de vezicule seminale bovine (1474). Este posibil ca IESP să facă parte dintr-un mecanism humoral de control al nivelului sanguin al prostaglandinelor, presupunere logică, dat fiind că deși prostaglandinele îndeplinesc o funcție defensivă, producția lor în exces are ample consecințe alterative (353, 355). Cum sinteza prostaglandinelor este inhibată de antioxidanții fenolici (779, 1012, 1164, 1674), dintre care unii, ca propilgalatul, au acțiunea antiinflamatorie *in vivo* (1164) și cum macromoleculele și complexe macromoleculare au o neîndoieală (deși, în prezent, încă neelucidată) capacitate de a acționa ca stabilizator de radicali liberi (443, 1155), s-a considerat că efectul inhibitor al plasmelor și serului sanguin asupra sintetazei prostaglandinice ar putea reprezenta o acțiune nespecifică a proteinelor sanguine, dar s-a constatat ulterior că acest efect se restrînge la fracțiunea  $\alpha$ -globulinică, care reprezintă numai aproximativ 5% din totalul acestora. Este cert că IESP este o proteină plasmatică, pentru că, pe de o parte, plasma și serul sanguin își pierd capacitatea de a inhiba sintetaza prostaglandinică după deproteinizare și, pe de altă parte, IESP este inactivat de pronază. IESP nu poate fi dializat prin membrane de celofan, ceea ce



înseamnă că el are o moleculă mare. Tentativele de pînă acum de a-l caracteriza chimic au dus la rezultate care sugerează că activitatea lui este asociată haptoglobinelor. Este interesant că IESP are și acțiune antiinflamatoare *in vivo*, dar el nu trebuie confundat, din acest motiv, cu fracțiunea antiinflamatoare a proteinelor sanguine descrisă de Smith și colab. (1581), pentru că această fracțiune s-a dovedit a nu avea efect inhibitor asupra sintetazei prostaglandinice și are o greutate moleculară relativ mică (aproximativ 1000) (1474).

Prin analogie cu morfina, care poate fi considerată ca un agent avînd capacitatea de a mima un ligand endogen al receptorului pentru opiacee (354, 815), s-ar putea afirma că medicamentele antiinflamatoare nesteroidice, care au acțiune inhibitorie asupra sintetazei prostaglandinice, pot acționa ca niște agenți IESP-mimetici (1474). Totuși, sînt posibile și altfel de relații între aceste substanțe și IESP. Astfel, numeroase studii au arătat că hormonii corticosteroidi sînt implicați în producerea și/sau eliberarea prostaglandinelor și ale unor compuși în corelație în diverse țesuturi, ca pielea umană (577), mușchii scheletici de cîine, plămînul izolat de cobai (1255), țesutul adipos (1062), peretele arterelor mezenterice (639), celulele sinoviale în cultură (538, 888) și celulele fibrosarcomatoase în cultură (1675). Mecanismul de acțiune al acestor hormoni în această circumstanță nu este clarificat, dar se știe că ei influențează eliberarea AA indusă de factorul de eliberare al RCS (RCS-RF) și că această acțiune este comparabilă, ca eficiență, cu acțiunea lor antiinflamatoare *in vivo* (1255). De asemenea, se știe că la șobolani normali administrarea unui glucocorticoid natural sau sintetic (hidrocortizon, dexamethasone), dar nu și administrarea unui mineralocorticoid (aldosteron), mărește capacitatea plasmei sau serului sanguin de a inhiba sintetaza prostaglandinică din homogenatul de vezicule seminale bovine (1474), ceea ce sugerează că acești hormoni acționează asupra acestei enzime prin intermediul IESP.

### Conversiuni chimice în procesul de biosinteză

Așa cum s-a arătat mai înainte, AGE precursori sînt încorporați în fosfolipidele membranelor celulare și devin disponibili pentru sinteză de prostaglandine după ce aceste



fosfolipide au suferit acțiunea hidrolitică a fosfolipazei A. În fracțiunea fosfolipidică a membranelor celulare nu au fost detectate niciodată prostaglandine și, de asemenea, nu a fost posibil să se demonstreze încorporarea prostaglandinelor exogene în această fracțiune (793, 795, 1009, 1778).

Un proces mult controversat este, în prezent, interconversiunea dintre diversele tipuri de prostaglandine. De exemplu, după ce a fost cîțva timp negată (1490), conversiunea  $\text{PGE}_2$  în  $\text{PGF}_{2\alpha}$  a putut fi demonstrată (674). De asemenea, a fost demonstrată chimic și posibilitatea inversă, adică aceea a conversiunii  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în  $\text{PGE}_2$  (1849, 1850). O  $\text{PGE}_2$ -9-cetoreductază este implicată în această interconversiune (1054). În ceea ce privește  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGA}_2$ , este evident că ele se pot forma din  $\text{PGE}_1$  și, respectiv,  $\text{PGE}_2$  prin simpla pierdere a unei molecule de apă, probabil un proces de dehidratare enzimatică, după cum  $\text{PGB}_1$  și  $\text{PGB}_2$  se pot forma din  $\text{PGA}_1$  și, respectiv,  $\text{PGA}_2$  printr-o simplă izomerizare (fig. 31), un proces controlat de o izomerază (793, 861). Bergström (151) a arătat că dehidrarea și izomerizarea  $\text{PGE}_1$  care conduc la formarea  $\text{PGA}_1$  și, respectiv,  $\text{PGB}_1$  se pot produce în această secvență numai în condiții de alcalinitate, în timp ce la  $\text{pH}$  acid procesul se oprește după prima treaptă, ceea ce sugerează că izomeraza prostaglandinică prezintă  $\text{pH}$ -ul optim în zona de alcalinitate. În condiții bazale, izomerizarea ( $\text{PGA}_1 \rightarrow \text{PGB}_1$ ) este un proces limitativ în producerea de  $\text{PGB}_1$ , din moment ce constanta ratei de izomerizare este de aproximativ zece ori mai mică decît constanta procesului frecvent, adică acela de dehidrare ( $\text{PGE}_1 \rightarrow \text{PGA}_1$ ) (1279). În numeroase sisteme de testare *in vitro*, s-a constatat că  $\text{PGA}_1$  este mai puțin activă decît  $\text{PGE}_1$ , iar  $\text{PGB}_1$  este mai puțin activă decît  $\text{PGA}_1$  (1370).

Ca și sintetaza prostaglandinică, izomeraza prostaglandinică pare a fi un complex enzimatic. Ea a fost pusă în evidență în plasma sanguină a unor specii de mamifere (pisică, iepure, cîine, porc), dar pare a lipsi din plasma sanguină a altor specii (om, cobai). Caracteristicile sale fizice sînt:  $\text{pH}$  optim de aproximativ 8,5, temperatură de inactivare de  $70^\circ\text{C}$ , absorbție maximă, în domeniul ultraviolet, la 280 nm (793, 861). Unul sau mai mulți cofactori, prezenți în plasmă, dar neidentificați încă, par a fi implicați în activitatea acestei enzime (793, 795). Potrivit opiniei lui Horton și Jones (797), izomeraza prostaglandinică



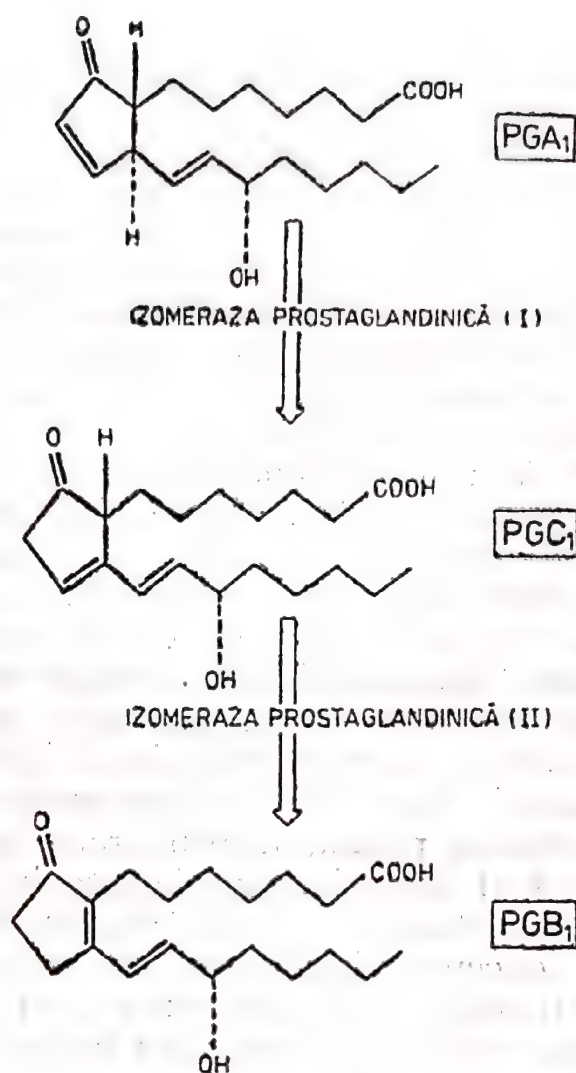


Fig. 31. Conversiunea  $\text{PGA}_1$  în  $\text{PGB}_1$  de către izomeraza prostaglandinică [după Horton (795)].

face parte mai curînd din sistemele enzimatic de inactivare a prostaglandinelor decît din sistemele enzimatic ale biosintezei lor, rolul său fiziologic constînd din inactivarea în sînge a prostaglandinelor din seria A, care, spre deosebire de cele din seriile E și F, nefiind captate de țesutul pulmonar la numeroase specii de mamifere (797, 1174), ajung mai ușor la structurile sensibile, efectoare.

### Eliberarea, degradarea și eliminarea prostaglandinelor

Prostaglandinele și intermediarii lor endoperoxidici, inclusiv tromboxanii și prostaciclina, constituie una din modalitățile majore de răspuns al celulei la excitații de natură

diversă, ischemia și anoxia fiind stimuli foarte puternici ai generării și eliberării lor (747, 748, 1168, 1169, 1738). Acești compuși sînt produși foarte rapid și sînt degradați tot așa de rapid la locul de formare, fără a se realiza acumularea lor în țesuturi sau circulația sistemică. [Prin folosirea unor metode specifice de determinare, s-a constatat că în țesuturi, ca și în plasmă, concentrațiile lor sînt extrem de mici, de ordinul ng ( $10^{-6}$  mg) sau pg ( $10^{-9}$  mg). Există însă și unele excepții de la această regulă : în lichidul seminal de berbec și om concentrația globală de prostaglandine (E, F, A și B, precum și compuși hidroxilați ai celor din seriile A și B) se ridică la 100  $\mu\text{g/ml}$  (161).] Așadar, ei acționează ca hormoni locali asupra anumitor celule, țesuturi și, eventual, organe. Un sistem catabolizant foarte activ protejează organismul de consecințele catastrofale ale acumulării acestor derivați ai AA și, implicit, ai acidului (di)homo- $\gamma$ -linolenic în circulația sistemică.  $\text{PGG}_2$ ,  $\text{PGH}_2$  și  $\text{TXA}_2$  se inactivează spontan, prin simplă hidratare, după care sînt degradați chimic pe cale enzimatică. Plămînul, corticala și medulara renală, ficatul, tractul gastrointestinal și alte structuri biologice sînt bogate în enzime care degradează  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGD}_2$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{TXB}_2$ . Cele mai mari concentrații de astfel de enzime se află în plămîn, unde toți acești compuși sînt inactivați și degradați, mai mult sau mai puțin, în cursul unei singure treceri prin acest organ. Intermediarii endoperoxidici ai prostaglandinelor și prostaglandinele (cel puțin acelea din seriile E și F) nu sînt hormoni circulanți : cei dintîi nu sînt detectabili în sîngele periferic nici chiar prin aplicarea unor metode specifice, foarte sensibile, cum sînt cromatografia gazoasă combinată cu spectroscopia de masă, la probe de sînge special prelucrate, iar cele din urmă se află în sîngele periferic în concentrații infime. Concentrațiile teoretice (calculate, nu măsurate) ale  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în plasma sanguină (nu în serul sanguin !) au fost stabilite la 2 pg/ml pentru fiecare dintre ele (1494), dar concentrațiile lor reale s-au dovedit a fi ceva mai mari (1719).

Din acest punct de vedere, prostaglandinele seriei A sînt în prezent mult controversate. Aceste prostaglandine, care au o remarcabilă acțiune hipotensoare și o la fel de remarcabilă acțiune natriuretică și care nu sînt aproape deloc inactivate în plămîn (pentru amănunte a se vedea secțiunile următoare), sînt socotite de mult timp ca prostaglandine



circulante și sînt considerate ca hormoni antihipertensivi de origine renală. Există însă unele date, obținute prin folosirea unor metode specifice de determinare a acestor prostaglandine, care arată că ele se formează în rinichi și, de asemenea, că ele nu sînt detectabile în plasmă (557, 619). Mai mult, există opinii care contestă acestor prostaglandine caracterul de produși biosintetici naturali și, de asemenea, le neagă orice semnificație fiziologică sau fiziopatologică, considerîndu-le simpli produși de hidratare a prostaglandinelor, chimic corespondente, din seria E, obținuți prin prelucrarea probelor de sînge la  $pH$  acid (1277).

### **Extragerea prostaglandinelor din circulație și particularități de captare tisulară**

S-a arătat mai înainte că prostaglandinele sînt extrase din sîngele circulant de către unele țesuturi, care au capacitatea de a le cataboliza și, în special, de către țesutul pulmonar și țesutul hepatic.

#### **Plămînul**

Din acest punct de vedere, plămînul pare a juca un rol foarte important în reglarea presiunii sanguine sistemice, pentru că are capacitatea de a capta și neutraliza nu numai prostaglandinele, ci și alte substanțe implicate în acest proces, ca peptidele vasoactive, aminele biogene (107, 527, 575, 866, 1543, 1734) și hormonii steroizi (1253, 1601). Bineînțeles, acest mecanism de reglare include deopotrivă și acele substanțe care ajung în plămîn pe calea arterei pulmonare (prostaglandinele din seriile E și F, 5-HT, bradikinină), cît și pe acelea sintetizate *de novo* în acest țesut (AT II, prostaglandinele). În ambele situații se înregistrează diferențe considerabile în conținuturile acestor substanțe între sîngele arterial pulmonar (aferent) și sîngele venos pulmonar (eferent).

Faptul de a considera rolul plămînului în acest mecanism de reglare ca fiind foarte important poate fi argumentat,



în primul rînd, prin aceea că el, interpunîndu-se între inima dreaptă și inima stîngă, recepționează întregul debit cardiac și, ca atare, volumul total de sînge circulant îl traversează de cîteva ori într-un minut, iar în al doilea rînd prin aceea că în patul vascular pulmonar sîngele vine în contact cu o imensă suprafață endotelială [la om, 70 cm<sup>2</sup> (527, 575)] la nivelul căreia pot avea loc transferuri ale hormonilor vasoactivi și ale metaboliților lor. Astfel, circulația pulmonară poate funcționa ca un „sistem de filtrare biochimică”, cu o înaltă eficiență (577). Din acest punct de vedere, el poate fi mai eficient decît ficatul. De exemplu, dacă se presupune că un anumit compus este degradat în circulația pulmonară în proporție de 30%, pentru un debit cardiac de repaus de 5 l/min, ritmul de depurație a sîngelui de acest compus în plămîn este de 1,5 l/min. În cazul ficatului, pentru un debit sanguin de repaus de 1,6 l/min, este necesar ca proporția degradării acestui compus să fie de 100% pentru a se realiza un *clearance* aproximativ egal (1,6 l/min) (577).

În ceea ce privește prostaglandinele, numeroase investigații efectuate în ultimul deceniu au arătat că ele suferă o remarcabilă inactivare biologică în cursul trecerii sîngelui prin plămînul normal. De exemplu, așa cum s-a mai menționat, PGE<sub>1</sub> are un efect hipotensiv mai important la șobolan (158), cîine (297) și oaie (807) atunci cînd este administrată intraarterial decît atunci cînd este administrată intravenos, ceea ce demonstrează că ea este inactivată prin captare și/sau degradare chimică în cursul trecerii sîngelui prin plămîn. Pierderea de activitate biologică în acest caz a fost estimată inițial la 90—95% pentru PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> și PGF<sub>2α</sub> (518, 1321) și reestimată recent la aproximativ 50% pentru PGE<sub>1</sub>, prin măsurători concomitente de PGE<sub>1</sub> endogenă imunoreactivă în sîngele din ventriculul drept și sîngele din aortă (1441). Așadar, plămînul realizează în mod normal un „gradient de PGE<sub>1</sub>” (577) între sîngele aferent și sîngele eferent pulmonar. Semnificația fiziologică a acestui gradient constă în degradarea chimică a prostaglandinelor, de către țesutul pulmonar, mai curînd decît în reținerea lor în stare activă, dat fiind că după administrare de prostaglandine exogene nivelul prostaglandinelor în plămîn s-a dovedit a crește foarte puțin sau deloc (636, 1375), [Potrivit unor date recente (1319), la șobolan capacitatea plămînului de a inactiva





$\text{PGE}_2$  este mai mică și, pentru doze sub  $1,66 \mu\text{g/kg}$ , ea este egală cu capacitatea lui de a degrada  $\text{PGA}_2$  (30–35%); mai mult, în cazul unor doze mai mari inactivarea pulmonară a  $\text{PGE}_2$  (15%) este inferioară celeia a  $\text{PGA}_2$  (44%).]

Capacitatea țesutului pulmonar de a metaboliza prostaglandinele din seriile E, F și A a fost demonstrată și *in vitro*, atât în homogenate, cât și în preparate aceluare de țesut pulmonar, etapa inițială a acestui proces de degradare constând în acest caz în oxidarea grupării alcoolice secundare de la  $\text{C}_{15}$  și formarea 15-oxo-derivaților prostaglandinici corespunzători (539, 1238, 1622). Această etapă este controlată de dehidrogenaza 15-hidroxiprostaglandinică NAD-dependentă (PGDH), o enzimă care se găsește în cantități mari în țesutul pulmonar la numeroase specii de animale de laborator și la om (70, 795, 1622). În etapa următoare, 15-oxoprostaglandinele sînt convertite în 13,14-dihidroxi-15-oxoprostaglandine sub acțiunea reductazei  $\Delta^{13}$ -prostaglandinice NADPH-dependentă, o enzimă solubilă, prezentă, de asemenea, în concentrații mari în plămîn (70, 1044). În sfîrșit, o  $\beta$ -oxidază pulmonară împinge degradarea prostaglandinelor pînă la homologi cu 18 și chiar 16 atomi de carbon (1241). Experiențe efectuate cu cîțiva ani în urmă de Dawson și colab. (422) au arătat că  $(^{14}\text{C})\text{-PGE}_1$  este supusă unei transformări rapide și aproape totale în 15-oxo-13, 14-dihidroxi- $\text{PGE}_1$  în plămînul de pisică perfuzat cu sînge. Țesutul pulmonar este în mod cert responsabil major al degradării prostaglandinelor, pentru că alte experiențe au demonstrat că plămînul de cobai (1292) și plămînul de iepure (778), perfuzați *in vitro* cu soluție Krebs, transformă  $\text{PGE}_2$  și, respectiv,  $\text{PGE}_1$  în 15-oxo-13, 14-dihidroxi-derivații corespunzători. Pentru  $\text{PGE}_1$ ,  $K_m$  și  $V_{\max}$  (adică rata de degradare chimică și, respectiv, rata de captare) au fost găsite a fi în cazul plămînului de iepure perfuzat *in vitro* de  $9 \mu\text{mol}$  și, respectiv,  $88 \mu\text{mol/plămîn} \times \text{min}^{-1}$  (636). (Aceasta înseamnă că rata de degradare chimică reprezintă aproape 99% din rata de captare.) Este interesant de menționat că această valoare a lui  $K_m$  este foarte apropiată de aceea raportată pentru metabolizarea  $\text{PGE}_1$  ( $7,7 \mu\text{mol}$ ) în homogenate de țesut pulmonar (1238). La cobai, enzimele din fracțiunea supernatantă a homogenatului de țesut pulmonar pot converti, de asemenea,  $\text{PGE}_1$  în acid  $11\alpha$ ,  $15\alpha$ -dihidroxi-9-oxoprostanoic și acid  $11\alpha$ -hidroxi-9,15-dioxoprostanoic (75), iar  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGE}_3$  sînt



convertite în metaboliți analogi sub acțiunea acestor enzime (67, 77).

Cateterismul cardiac și intervențiile pe cord deschis sub circulație extracorporală, efectuate la om, au permis să se stabilească și rolul țesutului pulmonar uman în captarea și metabolizarea prostaglandinelor. Astfel, s-a constatat că acest țesut extrage în cursul perfuziei pulmonare  $\text{PGE}_1$  în proporție de 68% (591) și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în proporție de 77% (577, 863). (Aceste prostaglandine au fost administrate intravenos la pacienți în stare de veghe supuși cateterismului cardiac.) Este greu de spus în ce măsură aceste cifre au semnificația captării sau a metabolizării lor în plămân la acești bolnavi. În alte studii însă s-a arătat că, la bolnavii anesteziați,  $(^3\text{H})\text{-PGE}_1$ , administrată intravenos, este captată în proporție de peste 90% și metabolizată în proporție de 80% în cursul unei singure treceri prin patul vascular pulmonar (mai puțin de 15% din reactivitatea măsurată în sângele din atricul stâng a fost asociată cu  $\text{PGE}_1$  nemodificată). Rezultatul a fost în acest caz apariția în sângele atrial stâng a unui compus cu o polaritate mai mică decât aceea a  $\text{PGE}_1$ , compus a cărei mobilitate cromatografică este similară aceleia a 15-oxo- $\text{PGE}_1$  (341, 577).

În contrast cu prostaglandinele din seriile E și F,  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGA}_2$  nu sînt reținute în cursul trecerii prin patul vascular pulmonar la cîine (1174), pisică (797) și om (591). Șobolanul pare a face excepție, cel puțin în ceea ce privește  $\text{PGA}_2$  (1319). Acest fapt a fost explicat prin legarea preferențială a acestor prostaglandine de către proteinele plasmatice (91, 1423), dar explicația este în contradicție cu reținerea acestor prostaglandine în țesutul pulmonar de cobai (1238) și iepure (634) și în alte țesuturi. De exemplu, s-a constatat că, *in situ*, aceste prostaglandine sînt reținute de rinichi într-o proporție mai mare de 50% (591) și de ficat într-o proporție și mai mare (797). Relativa neconcordanță dintre cifrele menționate mai sus privitoare la cuantumul captării prostaglandinelor de către țesutul pulmonar derivă din faptul că primele observații (797, 1174) s-au bazat exclusiv pe metode biologice de investigație care nu pot evidenția decât proporția păstrării sau pierderii activității biologice a unei anumite prostaglandine după administrarea ei și nu și forma chimică sub care ea este captată. Este posibil ca, în plămînul perfuzat cu sânge, unele prostaglandine (de exemplu, cele din seria A) să fie convertite



în metaboliți care au activitate biologică similară prostaglandinelor din care au derivat și pot influența, ca și ele, organul pe care se face determinarea. În sprijinul acestei afirmații pot fi aduse, de pildă, constatările că, pe de o parte, în timp ce 15-oxo-PGA<sub>1</sub> are o activitate vasodepresoare mult mai redusă decât PGA<sub>1</sub>, 13, 14-dehidroxi-PGA<sub>1</sub> are activitate vasodepresoare identică aceleia a PGA<sub>1</sub> (89) și, pe de altă parte, că (<sup>3</sup>H)-PGA<sub>1</sub> este convertită în proporție de 35—40%, în cursul unei perfuzii cu sînge a plămînului de iepure pe o durată de 10 minute, într-un compus care, cromatografic, s-a dovedit a fi mult mai puțin polar (634, 636). În consecință, este verosimil ca să aibă loc o anumită degradare metabolică a prostaglandinelor în timpul traversării plămînului, cu toate că activitatea lor „de tip prostaglandinic” nu este totdeauna afectată în această circumstanță. Acest fapt este mai ușor de evidențiat atunci cînd plămînul este perfuzat cu soluții artificiale decât atunci cînd el este perfuzat cu sînge (318). Una din transformările primare ale PGA<sub>1</sub>, după captarea ei de către țesutul pulmonar, ar putea fi formarea de conjugați polari ai jumătății ei ciclopentenonice cu GSH sau alți compuși conținători de grupări sulfhidrilice (278, 279, 666). Deși discutabilă pentru unele țesuturi, formarea unui *prostaglandin-glutathione adduct* pe cale enzimatică este plauzibilă nu numai pentru hematii și ficat (278, 279), ci și pentru plămîn (634, 636), cu atît mai mult cu cît în țesutul pulmonar se află o glutathion-S-transferază în concentrații însemnate (233). Acest proces ar putea avea loc și pe cale neenzimatică (577). Glutathionul pare a nu reacționa însă, pe nici o cale, cu alte prostaglandine, cum sînt PGE<sub>1</sub> și PGF<sub>2α</sub> (279, 636). Semnificația fiziologică posibilă a formării complexului PGA<sub>1</sub>-glutathion a fost prezentată în altă parte.

Prostaglandinele sînt sintetizate *de novo* în țesutul pulmonar în numeroase împrejurări patologice. Astfel, s-a demonstrat, folosindu-se metode biologice de determinare a prostaglandinelor, că ele se produc în plămînul de cobai ca răspuns la embolizarea unui teritoriu pulmonar (1077), la perturbații ventilatorii (178) și în cursul reacțiilor anafilactice (1151, 1374). O problemă importantă pe care o ridică aceste observații este modul în care prostaglandinele sintetizate *de novo* în plămîn în aceste împrejurări scapă acțiunii degradative a PGDH, cu toate că ele nu sînt sintetizate într-o măsură atît de mare, încît să se producă un



efect de saturație a acestei enzime (1375). O explicație plauzibilă este aceea a unei disociații de acțiune asupra sintetazei prostaglandinice și PGDH a agenților implicați în procesele patologice mai sus amintite, disociația constând în activarea sintetazei prostaglandinice (1238, 1374) și în inhibiția concomitentă a PGDH (318). Această explicație este sugerată și de faptul că leziunile produse în plămînul de iepure prin endotoxine diverse s-au dovedit a stimula producția de prostaglandine în acest organ (544, 930) și a inhiba activitatea PGDH (1242). Ceea ce subminează într-o oarecare măsură această explicație este rolul posibil al  $\text{TXA}_2$  (1500) în circumstanțele patologice menționate mai sus. Însă, spre deosebire de experiențele lui Samuelsson și colab. (1500), care au demonstrat că activitatea biologică de „tip prostaglandinic” desfășurată de sângele efluent după perfuzia plămînului de cobai cu sânge conținând acid ( $^{14}\text{C}$ )-arahidonic se datorește, în cea mai mare măsură,  $\text{TXA}_2$  și nu prostaglandinelor formate sau endoperoxidului prostaglandinic, experiențele lui Anderson și colab. (61), efectuate pe șobolani, au arătat că acest acid este convertit în cursul trecerii sale prin plămîn într-un compus cu o mobilitate cromatografică identică aceleia a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și că în sângele efluent pulmonar nu se găsește nici un produs de metabolism al  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Lipsa unor metaboliți ai  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în plămînul de șobolan în această împrejurare contravine explicației de mai sus.

Locul metabolizării prostaglandinelor în țesutul pulmonar nu a fost încă stabilit cu precizie. Ceea ce s-a putut stabili pînă acum este faptul că acest proces este un proces intracelular, dat fiind că volumul de distribuție și timpul mediu de tranzit al ( $^3\text{H}$ )- $\text{PGF}_{1\alpha}$  în plămînul de șobolan (1471) și al  $\text{PGA}_1$  în plămînul de iepure (636) s-au dovedit a fi mai mari decît acelea ale *marker*-ilor intravasculari perfuzați simultan. Aceasta nu înseamnă că rolul spațiului extracelular pulmonar este neglijabil în metabolizarea prostaglandinelor, fiindcă la numeroase specii de mamifere, inclusiv la om, apar foarte rapid în sângele eferent pulmonar produși de degradare ai  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (422, 577, 634, 778). Este interesant de menționat, în acest sens, că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  perfuzată retrograd, prin vena pulmonară, în plămînul de pisică produce un efect vasoconstrictor redus la 1/5 din efectul vasoconstrictor pe care ea îl produce cînd este perfuzată, în aceeași concentrație, prin artera



pulmonară, fapt atribuit degradării metabolice în segmentul capilar al patului vascular pulmonar (1088). Aceasta înseamnă că segmentul arteriolar al acestui pat vascular ar putea fi sediul acțiunii fiziologice, vasoconstrictoare, a  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , în timp ce segmentul său capilar, care are o foarte mare extindere, ar putea fi locul principal al procesului de degradare metabolică a acesteia. Deși, recent, endoteliul vascular pulmonar a fost propus ca sediu posibil al acestui proces (778), celulele endoteliale arteriale pulmonare nu pot fi incriminate, pentru că s-a constatat că în culturi de astfel de celule nu se produce nici un fel de degradare a prostaglandinelor (577).

Este logic ca interceptarea degradării prostaglandinelor să potențeze efectele lor biologice. Astfel, AAS despre care se știe că, în concentrații mari, deprimă catabolismul  $\text{PGE}_1$  prin inhibiția PGDH pulmonare (695), s-a dovedit a amplifica în mod considerabil efectele cardiovasculare ale  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la câine (831). În această direcție s-au făcut investigații care au cuprins numeroși inhibitori ai PGDH pulmonare, cum sînt prostaglandinele din seria B, difloretinfosfatul, polifloretinfosfatul (539), unii stereoizomeri ai  $\text{PGE}_1$ , 7-oxo- $\text{PGF}_{1\alpha}$  (1127, 1238) și unele substanțe antiinflamatorii (indometacin, fenilbutazonă, meclofenamat) (539). Aceste investigații au dus la constatarea că AAS și fenilbutazona nu influențează degradarea  $\text{PGE}_2$  de către PGDH extrasă din plămînul de iepure și purificată (539). În cazul difloretinfosfatului, este posibil ca inhibiția degradării prostaglandinelor să reflecte limitarea transportului acestora la PGDH intracelulară, așa cum sugerează unele rezultate obținute cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (198). Despre PGDH renală se știe că are o perioadă scurtă de înjumătățire a acțiunii (211) și, dacă se admite că acest fapt este real și pentru PGDH pulmonară, atunci se poate spune că această enzimă reprezintă unul din elementele de control al *turnover*-ului prostaglandinic (514). Oricum, există o evidență experimentală certă în privința variațiilor capacității țesutului pulmonar de a metaboliza prostaglandinele în funcție de condiții diverse. De exemplu, s-a observat că activitatea PGDH în plămîn crește în cursul gestației la iepuroaice, ceea ce nu se întîmplă cu PGDH din rinichi și splină (473). De asemenea, s-a constatat că șocul endotoxinic (1242), ca și inhalarea de oxigen pur (481), reduce în mod semnificativ metabolismul prostaglandinelor în plămîn. Este interesant



de semnalat că în ultimele două circumstanțe se produc leziuni ale celulelor endoteliale pulmonare.

Așa cum reiese din datele de mai sus, țesutul pulmonar este capabil nu numai să sintetizeze *de novo* prostaglandine, ci și să le extragă din sângele aferent și să le degradeze la scară mare. Retenția prostaglandinelor în stare nemodificată sau a metaboliților lor în plămân este minimă, nesemnificativă. În felul acesta, țesutul pulmonar pare a fi unul dintre factorii cei mai importanți în „ajustarea” concentrațiilor prostaglandinelor înainte ca ele să pătrundă în circulația sistemică, endoteliul vascular pulmonar fiind locul în care are loc „procesul de ajustare”. Pe lângă acțiunile lor asupra structurilor extrapulmonare, prostaglandinele pot modifica debitul sanguin pulmonar și debitul ventilator, ca urmare a acțiunii lor asupra mușchilor netezi vasculari și traheobronșici. În consecință, orice modificare produsă în structura și funcția celulelor endoteliale vasculare pulmonare, ca și orice modificare de debit sau ventilație pulmonară, produse de substanțe chimice (575, 866) sau stări patologice (526, 527), sînt capabile să altereze acest „proces de ajustare” a prostaglandinelor înainte ca ele să vină în contact cu structurile receptoare din circulația sistemică și să producă astfel efecte perturbatoare în funcția acestor structuri.

## Ficatul

În secțiunea precedentă s-a arătat că, la șobolan,  $PGE_1$  exogenă este transformată rapid de către țesutul pulmonar în acizii  $11\alpha$ ,  $15\alpha$ -dihidroxi-9-oxoprostanoic și  $11\alpha$ -hidroxi-9,15-dioxoprostanoic, care pot fi izolați din plasmă (75). Este interesant de semnalat că nici unul dintre metaboliții  $PGE_1$  prezenți în plasmă după administrarea ei la șobolan nu pot fi detectați în ficat, unde se află metaboliți, încă neidentificați, cu polarități mult mai mari decît acelea ale metaboliților din plasmă. Metaboliții hepatici ai  $PGE_1$  la acest animal se află în bilă și se elimină prin fecale. Potrivit datelor raportate de Samuelsson (1486), după administrarea intravenoasă de  $PGE_1$  radioactivă la șobolan, din cele  $2/3$  de radioactivitate recuperabilă, 85% se excretă prin urină în primele 20 ore, iar 15% se elimină prin fecale de-a lungul unei perioade de 42 ore. Proveniența acesteia în





fecale este exclusiv biliară, pentru că, în cazul canulării canalului coledoc, aproximativ  $1/5$  din radioactivitatea totală recuperată se află în bilă, radioactivitatea din fecale fiind neglijabilă. De asemenea, trebuie menționat că o parte din  $PGE_1$  exogenă din bilă este absorbită după trecerea ei în lumenul intestinal și eliminată prin urină, fapt demonstrat de prezența ei în limfa canalului toracic (696, 793, 795, 1486).

La femelele de șoarece s-au obținut cu  $PGE_1$  rezultate oarecum similare acelor obținute la șobolance. Astfel, la mai puțin de 2 minute după administrarea intravenoasă de  $(^3HC_5 \cdot ^3HC_8)-PGE_1$ , radioactivitatea se distribuie, în ordine descrescândă a concentrației, în ficat, țesutul conjunctiv subcutanat, rinichi, miometru și, într-o măsură redusă, în endometru, această ordine rămânând neschimbată și la 30 minute după administrarea  $PGE_1$  exogene. În aceeași circumstanță, în intervalul de 2—60 minute, plămînul nu conține decît cantități moderate de radioactivitate și se poate evidenția o radioactivitate foarte scăzută sau nu se poate evidenția nici o radioactivitate în țesutul nervos, miocard, pereții vasculari sanguini, ganglionii limfatici, timus, splină, glandele suprarenale, tiroidă, glandele salivare, pancreasul exocrin și endocrin, țesutul adipos, testicul, epididim, veziculele seminale, mușchiul neted intestinal (696, 793). De asemenea, s-a constatat că la 15 minute după administrarea intravenoasă a  $(^3HC_{17} \cdot ^3HC_{18})-PGF_{2\alpha}$  la șoarece cea mai importantă radioactivitate se concentrează în ficat, rinichi și țesutul conjunctiv subcutanat, concentrația de radioactivitate din miocard, creier, țesut adipos și glande endocrine fiind nesemnificativă (1577). La șoarece, atît  $PGE_1$ , cît și  $PGF_{2\alpha}$  exogene se elimină prin fecale (proveniența fiind biliară) și urină (793, 795).

### Alte țesuturi

Samuelsson (1486) a arătat că, după administrare subcutanată de  $PGE_1$  tritiată la șobolance, cea mai rapidă și cea mai mare acumulare de radioactivitate se realizează nu în plămîni și ficat, ci în rinichi. În acest organ, nivelul de radioactivitate s-a dovedit a fi considerabil mai mare decît în celelalte două organe începînd încă de la primul minut după administrarea  $PGE_1$  marcate și, de ase-



menea, s-a dovedit a crește într-un ritm mai rapid, nivelul maxim fiind atins în 15 minute (față de 20 minute în care se realizează nivelul maxim de acumulare în ficat). Rinichiul și ficatul de șobolan extrag cea mai mare parte de  $\text{PGE}_1$  exogenă din sânge, în timp ce plămînul extrage, în același interval (10—15 minute de la administrare), numai o cantitate moderată. După 60 minute de la administrarea  $\text{PGE}_1$  marcate radioactiv, aproape întreaga radioactivitate recuperabilă în acest moment se află în rinichi și ficat.

Așa cum s-a menționat și în subsecțiunile precedente, țesutul conjunctiv subcutanat, miometrul, endometrul, și alte țesuturi ale șobolancelor captează, de asemenea,  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  exogene, însă în cantități inferioare, în general, aceloră captate de ficat, plămîn și rinichi. La șobolan, cantități mici de  $\text{PGE}_1$  exogenă sînt acumulate rapid în miocard, hipofiză și glande suprarenale și, mai lent, în miometru, în timp ce în mușchiul scheletic, țesutul adipos și creier se distribuie cantități de  $\text{PGE}_1$  la limita detectabilității (793, 795, 1486).

## Mecanisme biochimice de degradare

Opinia aproape unanimă potrivit căreia prostaglandinele sînt apte pentru aplicabilitate clinică largă se bazează nu numai pe marea lor diversitate de acțiune, ci și pe ritmul rapid în care ele sînt transformate *in vivo* în metaboliți farmacologic inactivi.

Inactivarea chimică a prostaglandinelor este într-adevăr foarte rapidă, așa cum demonstrează timpul lor de înjumătățire *in vivo* foarte scurt. De exemplu, la om, la numai 90 secunde după injectare intravenoasă,  $\text{PGE}_1$  mai poate fi detectată în sânge doar în proporție de 10% (1279, 1727). Această inactivare se produce prin mai multe tipuri de procese chimice, și anume izomerizare, oxidare și reducere. De exemplu,  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sînt degradate metabolic printr-o serie de procese de oxidare și reducere ( $\text{C}_{15}$ -oxidare,  $\Delta^{13,14}$ -reducere,  $\omega$ -oxidare și  $\beta$ -oxidare), care conduc la formarea unor dinormetaboliți (fig. 32). În cazul  $\text{PGE}_1$ , s-a constatat că oxidarea grupării hidroxil de la  $\text{C}_{15}$  și  $\Delta^{13,14}$ -



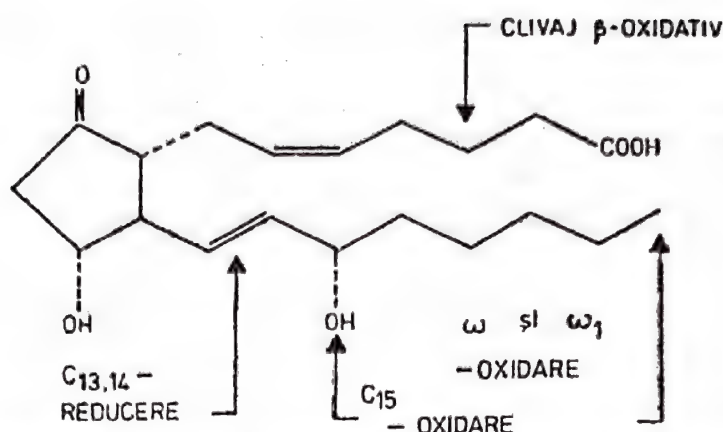


Fig. 32. Procesele comune de degradare a prostaglandinelor [după Oesterling (1279)].

reducerea produc compuși cu activitate biologică mai mică, cel dintâi dintre aceste procese fiind responsabil de cea mai mare reducere de activitate (1279).  $\text{PGE}_1$  este transformată în doi metaboliți de către un sistem enzimatic prezent în fracțiunea solubilă a homogenatului de plămân de cobai, șobolan, iepure și om, care au fost identificați ca fiind acidul  $11\alpha$ ,  $15\alpha$ -dihidroxi-9-oxoprostanoic și acidul  $11\alpha$ -hidroxi-9, 15-(di)oxoprostanoic (75, 1486). La șobolan, acești compuși sînt prezenți în plasmă la numai 15 minute după administrarea  $\text{PGE}_1$  (75). Figura 33 ilustrează structura chimică a acestor metaboliți. Așa cum se poate vedea din această figură, transformarea  $\text{PGE}_1$  în acești doi metaboliți implică reducerea dublei legături  $\text{C}_{13}$ — $\text{C}_{14}$ , iar în cazul celui din urmă și oxidarea alcoolului secundar de la

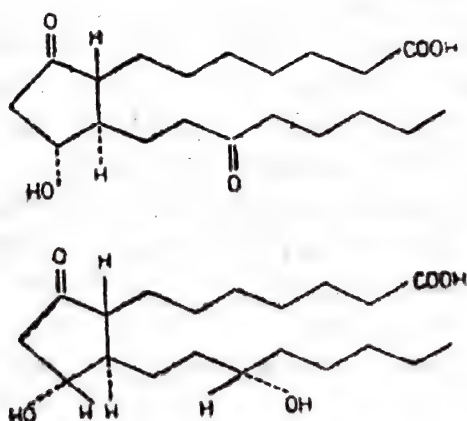


Fig. 33. Cataboliți ai  $\text{PGE}_1$ . *Sus*: acidul  $11\alpha$ -hidroxi-9, 15-diceto(oxo)-prostanoic. *Jos*: acidul  $11\alpha$ ,  $15\alpha$ -dihidroxi-9-ceto(oxo)prostanoic [după Samuelsson și Änggård (75, 1486)].

C<sub>15</sub>. Semnificația acestor transformări *in vivo* nu este clară, cu atât mai mult cu cât ei sînt prezenți în concentrații însemnate în sîngele circulant (1486). Pusă alături de observația potrivit căreia administrarea intraarterială a PGE<sub>1</sub> este mai eficientă decît administrarea ei intravenoasă în combaterea efectelor NA asupra presiunii sanguine și a concentrației de acizi liberi în plasmă (158), această constatare demonstrează că plămînul are un rol foarte important în metabolizarea PGE<sub>1</sub> și, implicit, în controlul efectelor ei asupra musculaturii netede. Este interesant de semnalat că ficatul de șobolan examinat după administrare de (<sup>3</sup>H)-PGE<sub>1</sub> conține PGE<sub>1</sub> marcată, nemodificată, și metaboliți cu o mai puternică polaritate, dar nu conține (sau conține în cantități încă nedetectabile) acid 11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-9-oxoprostanoic și acid 11 $\alpha$ -hidroxi-9,15-dioxoprostanoic (1486). De asemenea, în rinichi se pot evidenția metaboliți polari ai PGE<sub>1</sub>, alții decît cei menționați mai sus, care sînt asemănători acelor evidențiabili în urină (1486). Este de presupus că acidul 11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-9-oxoprostanoic și acidul 11 $\alpha$ -hidroxi-9,15-dioxoprostanoic, produși în țesutul pulmonar prin degradarea PGE<sub>1</sub>, sînt transformați, în continuare, în ficat și rinichi, înainte de a fi excretați prin urină. Aceleași procese chimice degradative (reducerea dublei legături C<sub>13</sub>—C<sub>14</sub> și oxidarea alcoolului secundar de la C<sub>15</sub>) suferă și molecula de PGE<sub>2</sub>, viteza acestor reacții fiind considerabilă. Astfel, s-a constatat că, la numai un minut de la administrarea intravenoasă a (<sup>3</sup>H)-PGE<sub>2</sub>, în sîngele venos recoltat de la membrul contralateral se găsesc PGE<sub>2</sub> marcată (nemodificată) și acid 11 $\alpha$ -hidroxi-9,15-dioxo-5-*cis*-prostenoic într-un raport de aproximativ 1/10 [în condițiile experimentale date, se aflau în circulație, după un minut de la administrare, 4% PGE<sub>2</sub> nemodificată și 40% metabolitul respectiv (1496)]. Această etapă din procesul de degradare a PGE<sub>2</sub> se produce, de asemenea, în plămîn (1734), oxidarea alcoolului secundar de la C<sub>15</sub> precedînd, potrivit datelor lui Änggård și Samuelsson (78,79), reducerea dublei legături C<sub>13</sub>—C<sub>14</sub>. Etapele următoare ale degradării PGE<sub>2</sub>, mai puțin specifice pentru prostaglandine, par a avea loc în ficat și alte țesuturi. Prostaglandinele din alte serii sînt, de asemenea, degradate pe aceste căi (1280). În cazul prostaglandinelor din seria A a fost semnalat și un metabolit suplimentar, care rezultă din activitatea enzimatică asupra jumătății ciclopentanice în cursul formăr



prostaglandinelor din seria C (861). În sfârșit, mai poate fi menționată între mecanismele biochimice de degradare a prostaglandinelor și dehidratarea. De exemplu, la șobolan tetranor-PGE<sub>1</sub> este metabolizată prin dehidratare și nu prin oxidare (793, 795).

În ceea ce privește izomerizarea, s-a arătat mai înainte că o izomerază prostaglandinică este implicată în conversiunea PGA<sub>1</sub> și PGA<sub>2</sub> în PGB<sub>1</sub> și, respectiv, PGB<sub>2</sub> (793, 861, 1174) și se sublinia cu acea ocazie că, potrivit părerii lui Horton și Jones (797), sub aspect funcțional, această conversiune este mai curînd un proces de inactivare a celor dintîi prostaglandine decît de biosinteză a celor din urmă. Dat fiind că, în prezent, există prea puține date asupra acțiunilor biologice ale PGB<sub>1</sub> și PGB<sub>2</sub>, este prematur a le atribui un caracter de cataboliți prostaglandinici inactivi și, în consecință, locul procesului de izomerizare a prostaglandinelor și al izomerazei respective pare a fi mai potrivit în rîndul mecanismelor de biosinteză a prostaglandinelor decît într-acela al mecanismelor degradative.

Pînă la fundamentarea prin date experimentale a uneia sau alteia dintre aceste opinii, izomerizarea prostaglandinelor ar putea fi inclusă în ambele categorii de mecanisme.

Prostaglandinele din seria E și, probabil, și cele din seria F sînt atacate de sistemul enzimatic  $\beta$ -oxidant din mitocondriile hepatice. Lanțul carboxilic este locul de impact între enzimă și substrat în acest caz. Acest lanț este scurtat progresiv prin ruperea unor fragmente constituite din 1—2 atomi de carbon. Degradarea lanțului carboxilic al prostaglandinelor sub acțiunea acestui sistem enzimatic se oprește, în general, atunci cînd molecula prostaglandinică a fost degradată pînă la un derivat cu 16 atomi de carbon, așa cum sugerează și constatarea că derivații prostaglandinici cu 16 atomi de carbon care au doi atomi de carbon între gruparea carboxilică și inelul ciclopentenonic nu reacționează în nici un fel cu el. Cîteva excepții de la această regulă sînt interesante și, într-o anumită măsură, relevante pentru relația dintre conformația moleculară și susceptibilitatea unui substrat de a suferi o acțiune enzimatică. De exemplu, PGE<sub>1</sub> este oxidată numai pînă la un compus cu 18 atomi de carbon, dar, în schimb, analogul său complet saturat, acidul 11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-9-oxoprostanoic, este degradat mai departe pînă la un compus cu 16 atomi de carbon. De asemenea, cînd sînt supuși acțiunii



acestui sistem enzimatic acidul  $11\alpha$ -hidroxi-9,15-dioxo-prostanoic și 13,14-dihidro-PGE<sub>1</sub>, se obțin, în proporții variabile, atât compuși cu 16 atomi de carbon, cât și compuși cu 18 atomi de carbon (668, 793, 795).

În fracțiunea microzomală din ficatul de om și de cobai (nu și în aceea de ficat de șobolan) a fost pus în evidență un sistem enzimatic  $\omega$ -oxidant în stare să transforme PGA<sub>1</sub> în 19-hidroxi-PGA<sub>1</sub> și 20-hidroxi-PGA<sub>1</sub> (793, 827, 1496). Compușii derivați din prostaglandinele din seria A și din cele din seria B hidroxilați la C<sub>19</sub> sînt constituenți naturali ai lichidului seminal uman (1654). PGE<sub>1</sub> nu este atacată de sistemul enzimatic  $\omega$ -oxidant microzomal din ficatul de om și cobai, dar se pare că, în alte țesuturi, atât prostaglandinele din seria E, cât și cele din seria F pot fi degradate prin acest mecanism, dat fiind că au fost detectați metaboliți  $\omega$ -carboxilați ai acestor prostaglandine în urina de șobolan, cobai și om (793, 795).

## Sisteme enzimactice

Enzimele implicate în catabolismul prostaglandinelor au o răspîndire largă în țesuturile animale în care se află în cantități suficiente pentru a asigura inactivarea rapidă a prostaglandinelor naturale endogene și exogene.

### *Dehidrogenaza prostaglandinică (PGDH)*

Această enzimă este o dehidrogenază 15-hidroxiprostaglandinică a cărei activitate constă în transformarea prostaglandinelor în 15-oxoderivații corespunzători (78). Ea se găsește în cantități relativ mari în rinichi, splină, plămîn și țesutul adipos (1279) și în cantități mai mici în peretele gastric, testicul, ficat și peretele intestinal (793, 795). Corticala renală conține de aproximativ trei ori mai multă PGDH decît medulara renală (1496). Investigații histochemice în rinichiul de șobolan au arătat că cea mai intensă activitate PGDH se observă în ramura ascendentă a ansei lui Henle și în tubul contort distal (fig. 34). Este interesant că o scurtă perioadă de hidratare a șobolanilor deshidratați produce o scădere a activității PGDH în aceste structuri (1258). Observația este greu de conciliat cu consta-



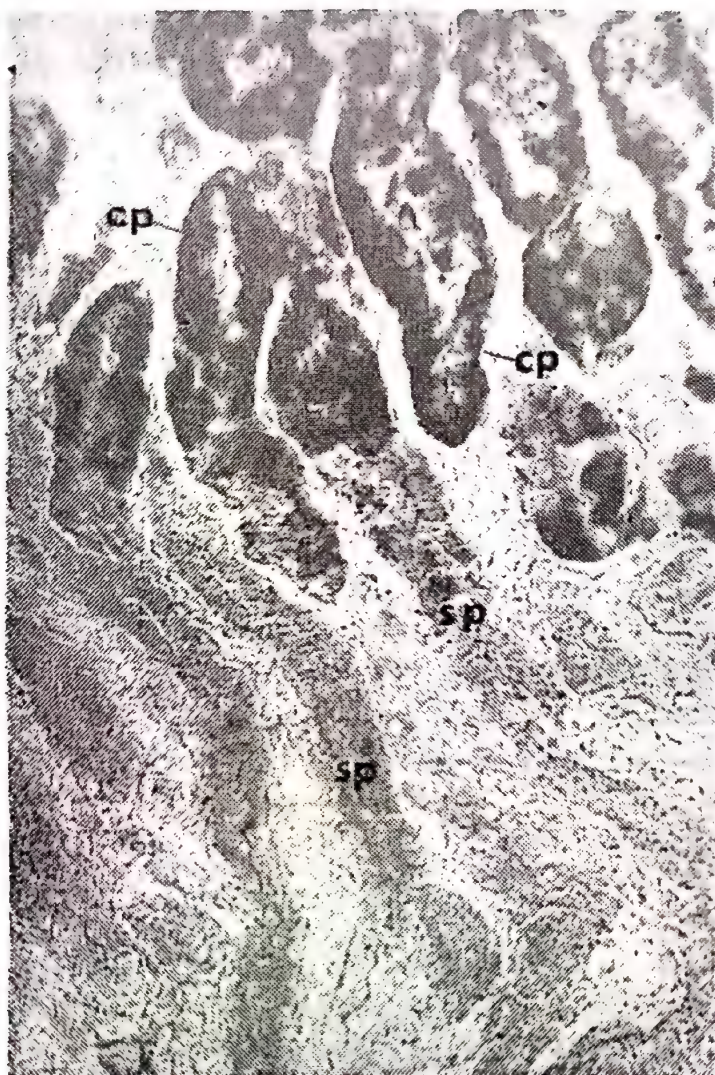


Fig. 34. Tubi contorți proximali la linia de demarcație între porțiunea rectilinie (*sp*) și partea distală a porțiunii contorte (*cp*) care demonstrează existența activității PGDH în cea din urmă porțiune. Rinichi de șobolan [după Nissen și Andersen (1258)].

tarea că PGDH este inhibată de anumite substanțe diuretice (793, 795), dacă nu se acceptă alt mecanism decât deshidratarea organismului în producerea acestui efect. Este, de asemenea, interesant de semnalat că Nissen și Andersen (1258) au reușit nu numai să demonstreze histochimic localizarea renală a PGDH, ci și că granulele de lipide ale celulelor interstițiale renale conțin cantități mari de AA și acid (di)homo- $\gamma$ -linolenic, ceea ce poate însemna că: (1) aceste granule reprezintă o formă de stocare a precursorilor prostaglandinici; (2) sinteza prostaglandinelor are loc în celulele interstițiale renale și (3) rinichiul degradează imediat prostaglandinele pe care le sintetizează.



Prin investigații histochimice a fost evidențiată activitatea PGDH și în stratul de celule Purkinje al cortexului cerebelos (1553). Țesuturile provenind de la porc sînt, în general, mai bogate în PGDH decît țesuturile provenind de la alte specii de mamifere (793).

La un înalt grad de purificare (după 11 purificări succesive), se mai poate obține enzima în proporție de 30% din extractul tisular activ inițial (793, 795). Enzima purificată este  $\text{NAD}^+$ -dependentă și prezintă o specificitate remarcabilă pentru prostaglandinele cu grupare alcoolică secundară la  $\text{C}_{15}$ . Prostaglandinele din seriile E, F și A, ca și  $\alpha$ -nor-PGE și  $\omega$ -homo-PGE, sînt substraturi preferențiale ale enzimei (63). Prostaglandinele din seria B și 19-hidroxi-derivații lor ies din sfera de specificitate a PGDH, la fel ca și compușii neprostaglandinici care conțin grupări hidroxil. Enzima prezintă chiar o stereospecificitate care privește configurația moleculară la nivelul  $\text{C}_{15}$  (1238, 1550). Este, de asemenea, de menționat că stereospecificitatea ei se referă și la alți atomi de carbon din molecula prostaglandinelor. Astfel, ea cuprinde compușii 2-*trans*-, 3-*trans*-, 4-*cis*- și 5-*trans*-prostaglandinici, pe care îi degradează în ritmuri comparabile cu acela cu care degradează PGE<sub>1</sub> (1238, 1779). Dat fiind că dihidro-PGE<sub>1</sub> s-a dovedit a fi un substrat „difícil” pentru această enzimă, s-a dedus că în catabolizarea prostaglandinelor *in vivo*  $\text{C}_{15}$ -oxidarea precede  $\Delta^{13,14}$ -reducerea (1496).

Temperatura optimă a PGDH este de 44°C. La 30°C activitatea ei este minimă, iar la niveluri termice peste 55°C enzima este denaturată. Limitele de pH pentru temperatura optimă sînt cuprinse între 6 și 8 (793, 795).

În ceea ce privește rolul său fiziologic, el trebuie considerat, în primul rînd, în relație cu prezența ei în plămîn, în cantități mari, la numeroase specii de animale de laborator și la om (70, 795, 1496). PGDH pulmonară pare a juca rolul major în inactivarea unora dintre cele mai active prostaglandine (cele din seriile E și F), pe care țesutul pulmonar le captează din circulație. (Acest aspect a fost prezentat mai înainte în detaliu.) În al doilea rînd, rolul său fiziologic trebuie considerat în relație, pe de o parte, cu larga distribuție a PGDH în țesuturile de mamifere și, pe de altă parte, cu capacitatea ei superioară, în comparație cu aceea a altor enzime degradative, atît în ceea ce privește specificitatea de acțiune, cît și în ceea ce privește



gradul depresiunii pe care o produce în activitatea biologică a prostaglandinelor asupra cărora acționează. Se pare că opinia potrivit căreia PGDH este cea mai importantă enzimă care intervine în inactivarea prostaglandinelor endogene și exogene din seriile E, F și, probabil, A (79, 793) nu este deloc exagerată.

### *Reductaza prostaglandinică (PGRED)*

Spre deosebire de PGDH,  $\Delta^{13,14}$ -reductaza prostaglandinică, enzima care reduce dubla legătură dintre  $C_{13}$  și  $C_{14}$ , se află în cantități mai mari în țesutul adipos decât în alte țesuturi. Cea mai bogată sursă de enzimă este țesutul adipos de porc (795, 1279). PGRED a fost descoperită de Änggård și Samuelsson (75) în țesutul pulmonar de cobai și, ulterior, pusă în evidență și în alte țesuturi (splină, rinichi, ficat, glandele suprarenale și peretele intestinului subțire) (793, 795, 1496). La fel ca și PGDH, PGRED se află, în special, în fracțiunea subcelulară acorpusculară (795).

Specificitatea de substrat a acestei enzime nu a fost încă stabilită pe deplin. În orice caz, compușii rezultați din acțiunea ei asupra prostaglandinelor păstrează o bună parte din acțiunea biologică a acestora. De exemplu, prin transformare în 13, 14-dihidro-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub> pierde numai 65–86% din activitatea ei asupra musculaturii netede. 13, 14-dihidro-PGE<sub>1</sub> are încă o acțiune importantă asupra presiunii sanguine (79, 793).

### **Cataboliți urinari**

Cataboliții prostaglandinelor sînt eliminați prin urină. Natura și rata eliminării lor diferă de la o specie la alta. Astfel, Samuelsson și colab. (1496) au pus în evidență în urina de șobolan 9 metaboliți ai PGE<sub>2</sub> (fig. 35), iar Gréen (613), în urină de aceeași proveniență, 5 metaboliți ai PGF<sub>2α</sub> (fig. 36). După administrarea subcutanată a (<sup>3</sup>H)-PGE<sub>1</sub> la șobolani, o treime din radioactivitatea acestuia se detectează în urină, metabolitul major fiind α-dinor-PGE<sub>1</sub> (601, 618), în timp ce după administrarea PGF<sub>2α</sub>, pe lângă α-dinor-PGF<sub>2α</sub>, în urină se găsește și α-tetranor-PGF<sub>2α</sub>.

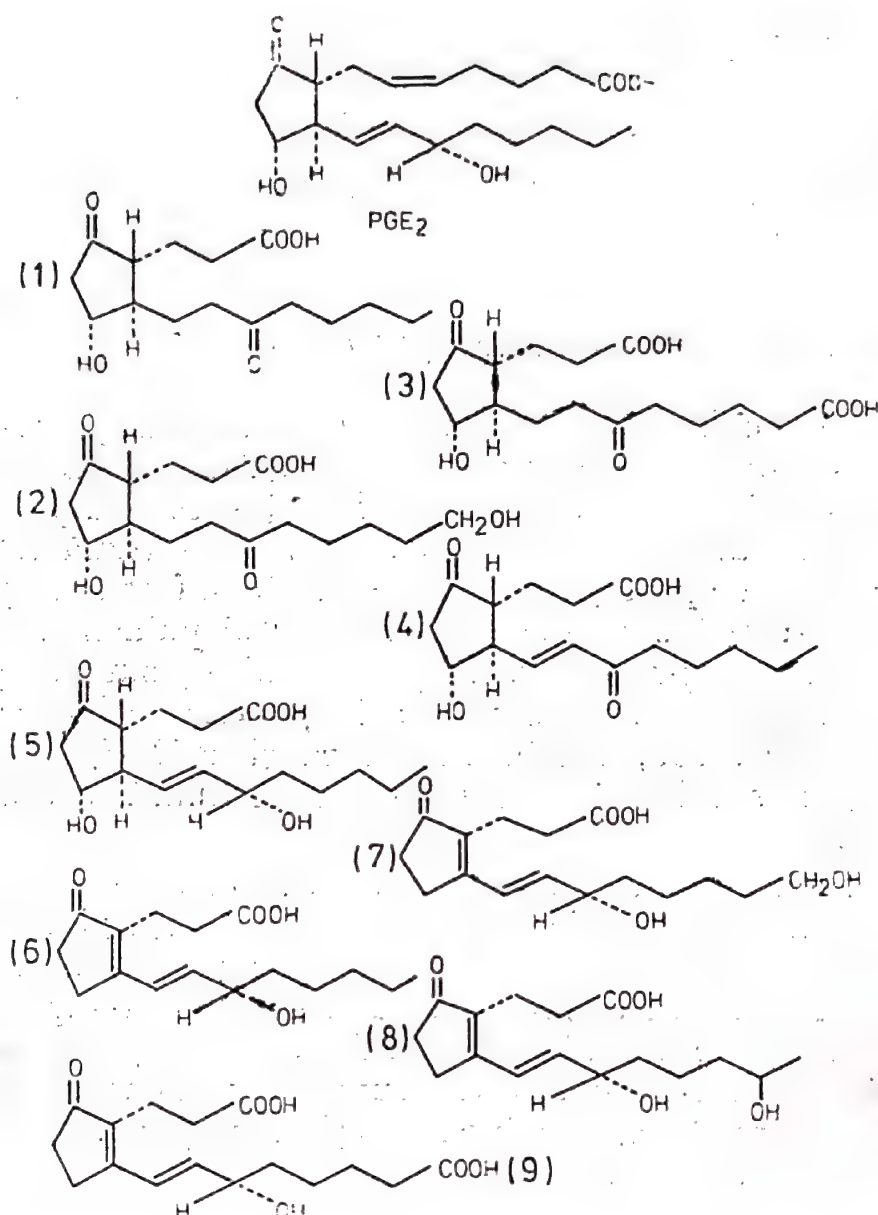


Fig. 35. Cataboliți urinari ai  $\text{PGE}_2$  la șobolan [după Samuelsson și colab. (1496)].

(613). Originea  $\alpha$ -dinor- $\text{PGE}_1$  din urina de șobolan pare a fi în ficat, dat fiind că, în cursul perfuziei ficatului izolat de șobolan cu sânge conținând ( $^{14}\text{C}$ )- $\text{PGE}_1$ , s-a constatat că în ficat se formează metaboliți care se comportă cromatografic ca  $\alpha$ -dinor- $\text{PGE}_1$  și chiar ca  $\alpha$ -tetranor- $\text{PGE}_1$  (424). La cobai, principalii metaboliți urinari ai  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sînt acidul  $5\beta, 7\alpha$ -dihidroxi-11-tetranorprostanoic și, respectiv, acidul  $5\alpha, 7\alpha$ -dihidroxi-11-oxotetranorprostanoic (603, 679, 1496). Ei sînt rezultatul oxidării alcoolului se-



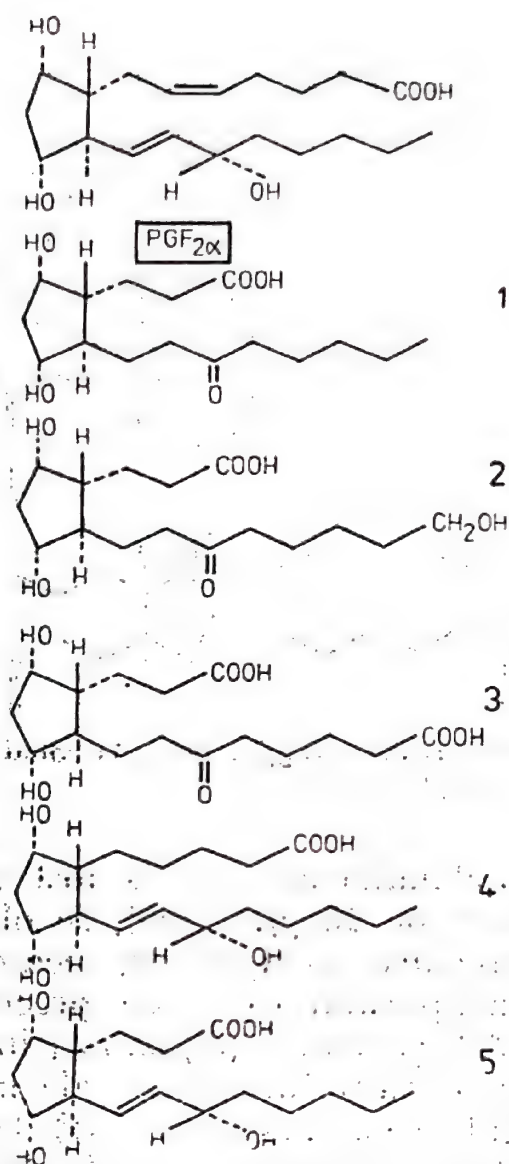


Fig. 36. Cataboliți urinari ai  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la șobolan [după Gréen (613)].

cundar de la  $\text{C}_{15}$ , asociată cu reducerea dublei legături *trans* învecinate ( $\text{C}_{13}-\text{C}_{14}$ ) și a  $\beta$ -oxidării lanțului carboxilic (fig. 37). Se știe că primul proces degradativ se produce cu ușurință în plămînul de cobai. Prin analogie cu ceea ce se întîmplă la șobolan, este de presupus că cel de-al doilea proces degradativ are loc în ficat (793, 795). Este ușor de remarcat că singura deosebire structurală existentă între acești doi metaboliți urinari ai  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este configurația stereochemică de la  $\text{C}_{15}$ .

Eliminarea totală de cataboliți prostaglandinici prin urină la om a fost estimată la aproximativ 1 mg/24 ore (1266). În relație cu aportul de acid linoleic, unul dintre AGE pre-

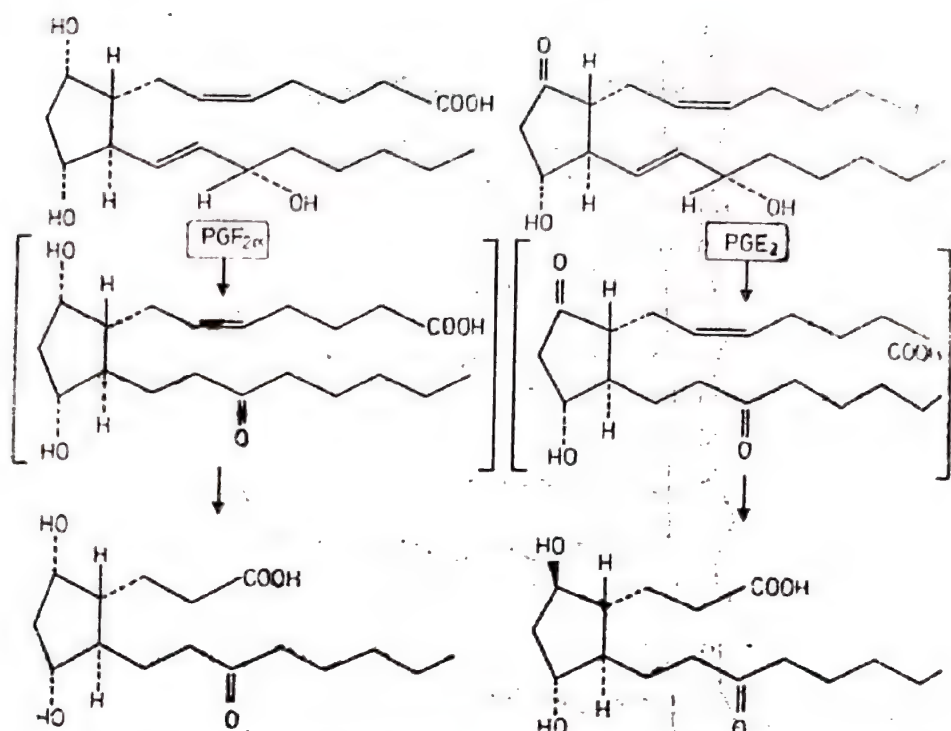


Fig. 37. Cataboliți urinari ai  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGE}_2$  la cobai [după Samuelsson și colab. (603, 679, 1496)].

cursori ai prostaglandinelor, care a fost stabilit, pentru adult, la mai mult de 10 g/zi (793), se obține un raport prostaglandină/precursor de 1/10 000, ceea ce ar avea semnificația unui inexplicabil exces de precursori, dacă nu s-ar admite că AA și acidul (di)homo- $\gamma$ -linolenic au și rol de unități esențiale morfofuncționale ale membranelor celulare. Metabolitul urinar major al  $\text{PGE}_2$  la om este acidul 7 $\alpha$ -hidroxi-5,11-dioxotetranorprosta-1,16-dioic, iar metabolitul urinar major al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este acidul 5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihidroxi-11-oxotetranorprosta-1,16-dioic (604, 1279), în cazul  $\text{PGF}_{2\alpha}$  găsindu-se în urină, ca atare sau sub forma unor derivați  $\Delta$ -lactonici, și alți doi metaboliți, și anume acidul 5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 11-trihidroxitetranorprosta-1,16-dioic și acidul 5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 16-trihidroxi-11-oxotetranorprostanoic (793, 795, 1279).  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{1\alpha}$  se elimină prin urină la om sub forma aceluiași metaboliți principali prin care se elimină  $\text{PGE}_2$  și, respectiv,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (fig. 38).

Potrivit opiniei majoritare a cercetătorilor în această problemă, secvența reacțiilor care conduc la formarea acidului 7 $\alpha$ -hidroxi-5,11-dioxotetranorprosta-1,16-dioic din  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  este următoarea: oxidarea alcoolului secundar de la  $\text{C}_{15}$  de către PGDH (în special, în plămân și ficat), reducerea dublei legături de la  $\text{C}_{13}$ — $\text{C}_{14}$  de către reduc-



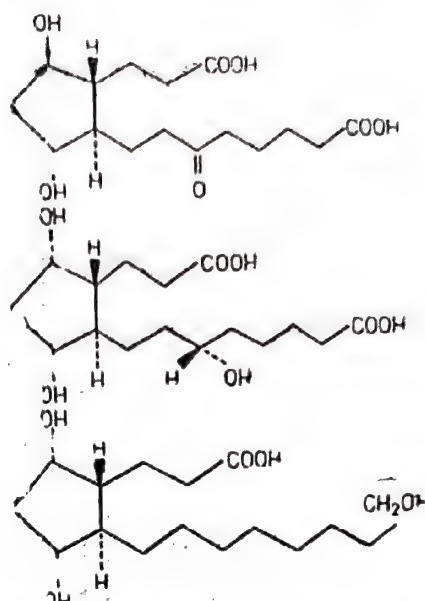


Fig. 38. Cataboliți urinari ai prostaglandinelor din seriile E și F la om [după Horton (795)].

taza prostaglandinică, două  $\beta$ -oxidări și  $\omega$ -oxidare. [Ordinea ultimelor procese nu este încă stabilită, dar se pare că este obligatoriu ca primele două reacții să preceadă  $\beta$ -oxidarea, dat fiind că tetranorprostaglandinele s-au dovedit a fi substraturi precare pentru PGDH (795).] Nu există în prezent date certe privitoare la cataboliții urinari ai prostaglandinelor din seriile A și B la om sau la alte mamifere, deși există numeroase date care converg către a demonstra conversiunea prostaglandinelor din seria E în prostaglandine din aceste serii în țesutul pulmonar și alte țesuturi (151, 795, 861, 1279, 1370).

### Particularități de catabolism și eliminare la mamifere de laborator și la om

Tabelul 10 conține majoritatea compuşilor rezultați din degradarea prostaglandinelor la șobolan, cobai, porc și om. Din acest tabel, ca și din datele prezentate în secțiunea precedentă, se poate vedea că, la fel cum se întâmplă și în biosinteza prostaglandinelor, există diferențe însemnate în degradarea lor la diverse specii de mamifere. Datele din acest tabel fiind suficient de concludente, iar datele prezentate mai înainte fiind suficient de detaliate, considerăm superfluă comentarea datelor din tabel în acest loc.

**Tabelul 10. Metabolii ai prostaglandinelor identificați în diverse produse biologice la diverse specii de mamifere**  
[modificat după Oesterling și colab. (1280)].

Specii de mamifere	Prostaglandine	Metaboliți	Produse biologice	Referințe
Om	PGE <sub>1</sub> PGE <sub>2</sub> PGE <sub>2</sub> PGF <sub>2α</sub>	Acid 7α-hidroxi-5, 11-dicetotetranorprosta-11,16-dioic Acid 11α-hidroxi-9, 15-dicetoprost-5-enoic Acid 7α-hidroxi-5, 11-dicetotetranorprosta-11,16-dioic Acid 5α, 7α-dihidroxi-11-cetotetranorprosta-1,16-dioic și δ-lactona lui Acid 7α, 9α, 18-trihidroxi-13-cetodonorprost-3-enoic Acid 7α, 9α-dihidroxi-13-cetodonorprost-3-en-1,18-dioic Acid 7α, 9α-dihidroxi-13-ceto(dinor, ω-dinor)prost-3-en-1,16-dioic γ-Lactona acidului 7α,9α,13-trihidroxi(dinor, ω-dinor) prost-3-en-1,16-dioic Acid 5α, 7α,11-trihidroxitetranorprosta-1,16-dioic și δ-lactona lui Acid 5α, 7α, 16-trihidroxi-11-cetotetranorprosta-1,16-dioic	Sînge Urină  Urină	682 682 680, 682 604—606
Porc	PGE <sub>1</sub> PGE <sub>1</sub>  PGF <sub>2α</sub> PGF <sub>2α</sub>	15-Ceto-PGE <sub>1</sub> 15-Ceto-PGE <sub>1</sub>  Acid 9α, 11α,15-trihidroxi-5-enoic Acid 9α, 11α-dihidroxi-15-cetoprost-5-enoic	Plămîn Rinichi, ficat și splină Rinichi Rinichi	58  68 598 598
Cobai	PGE <sub>1</sub> PGE <sub>1</sub> PGE <sub>2</sub>	Dihidro-PGE <sub>1</sub> 15-Cetodihidro-PGE <sub>1</sub> Acid 11α,15-dihidroxi-9-cetoprost-5-enoic	Plămîn Plămîn Plămîn	75 75 67



Cobai	<p>PGE<sub>2</sub> PGE<sub>2</sub></p> <p>PGE<sub>2</sub> PGE<sub>3</sub></p> <p>PGF<sub>2α</sub> PGF<sub>2α</sub> PGA<sub>1</sub></p>	<p>Acid 11α-hidroxi-9,15-dicetoprost-5-enoic Acid 11α,15-dihidroxi-9-cetoprost-5-enoic Acid 11α-hidroxi-9,15-dicetoprost-5-enoic Acid 9α,11α,15-trihidroxi-9-cetoprost-5-enoic Acid 9α,11α-dihidroxi-15-cetoprost-5-enoic 8-Izo-PGE<sub>2</sub> 8-Izo-PGF<sub>2α</sub> (incert) Acid 5β, 7α-dihidroxi-11-cetotetranorprostanoid Acid 11α,15-dihidroxi-9-cetoprost-5, 17-dienoic Acid 11α-hidroxi-9, 15-dicetoprost-5, 17-dienoic Acid 9α,11α-dihidroxi-15-cetoprost-5-enoic Acid 5α,7α-dihidroxi-11-cetotetranorprostanoid și δ-lactona lui 19-Hidroxi-PGA<sub>1</sub>  20-Hidroxi-PGA<sub>1</sub></p>	<p>Plămîn Ficat</p> <p>Urină Plămîn</p> <p>Plămîn Urină Micro- zomi he- patici</p>	<p>67 674, 681</p> <p>679 77</p> <p>599 603 827</p>
Șobolan	<p>PGE<sub>1</sub> PGE<sub>2</sub></p> <p>PGF<sub>1α</sub> PGF<sub>1α</sub></p>	<p>Acid 9α,13-dihidroxi-7-cetodiorprost-11-enoic (dinor-PGE<sub>1</sub>) Acid 7α,11-dihidroxi-5-cetotetranorprost-9-enoic (tetranor-PGE<sub>1</sub>) Acid 11-hidroxi-5-cetotetranorprosta-4(8),9-dienoic (tetranor-PGB<sub>1</sub>) Acid 11,16-dihidroxi-5-cetotetranorprosta-4(8),9-dienoic Acid 11,15-dihidroxi-5-cetotetranorprosta-4(8),9-dienoic Acid 11-hidroxi-5-cetotetranorprosta-4(8),9-dien-1,16-dioic Acid 5β, 7α-dihidroxi-11-cetotetranorprostanoid Acid 7α-hidroxi-5,11-dicetotetranorprostanoid Acid 7,16-dihidroxi-5,11-dicetotetranorprostanoid Acid 7-hidroxi-5,11-dicetotetranorprosta-1,16-dioic Acid 7α,9α, 13-trihidroxi-11-enoic (2,3-dinor-PGF<sub>1α</sub>) 15-Ceto-PGF<sub>1α</sub> 15-Cetodihidro-PGF<sub>1α</sub></p>	<p>Ficat Urină</p> <p>Urină Stomac</p>	<p>668 614</p> <p>601 1307</p>

Tabelul 70 (continuare)

Specii de mamifere	Prostaglandine	Metaboliți	Produse biologice	Referințe
Șobolan	PGF <sub>1α</sub>	Acid 7α,9α,13-trihidroxidino-11-enoic	Mitocondrii hepatice	668
	PGF <sub>2α</sub>	Acid 7β,9α,13-trihidroxidino-11-enoic Acid 7α,9α,13-trihidroxidino-11-enoic (dinor-PGF <sub>1α</sub> ) Acid 5α,7α,11-trihidroxitetranorprost-9-enoic (tetranor-PGF <sub>1α</sub> ) Acid 5,7,11,15-tetrahidroxitetranorprost-9-enoic Acid 5,7,11,16-tetrahidroxitetranorprost-9-enoic Acid 5,7,11,15-tetrahidroxitetranorprostanoic Acid 5,7,11,16-tetrahidroxitetranorprostanoic Acid 5α,7α-dihidroxi-11-cetotetranorprostanoic Acid 5,7,16-trihidroxi-11-cetotetranorprostanoic Acid 5,7-dihidroxi-11-cetotetranorprosta-1,16-dioic Acid 13-hidroxi-7-cetodino-6(10),11-dienoic (dinor-PGB <sub>1</sub> )	Urină	613, 615
	PGB <sub>1</sub>	Acid 13-hidroxi-7-cetodino-8,11-dienoic (dinor-PGA <sub>1</sub> )	Mitocondrii hepatice	668
	PGA <sub>1</sub>	Acid 11-hidroxi-5-cetotetranorprosta-6,9-dienoic (tetranor-PGA <sub>1</sub> )	Mitocondrii hepatice	668

Denumirile și prescurtările conținute în acest tabel aparțin autorilor citați. Dat fiind că aceste denumiri și prescurtări ar putea genera unele confuzii (legate de configurațiile stereochemice, în special în cazul grupării C<sub>13</sub> hidroxiolate), pentru evitarea lor se va consulta secțiunea capitoului precedent referitoare la nomenclatura și structura chimică a prostaglandinelor. În capitolul prezent pot fi, de asemenea, consultate date care permit evitarea unor astfel de confuzii. În tabel, acolo unde nu se menționează prostaglandina, produsul biologic sau referința(e) în dreptul unor metaboliți prostaglandinici se vor lua în considerare datele respective menționate imediat anterior.



### Capitolul III

## EFECTELE BIOLOGICE ALE PROSTAGLANDINELOR

În capitolele precedente s-a recurs de mai multe ori la menționarea unora dintre efectele biologice ale prostaglandinelor pentru a se putea prezenta într-un mod cât mai explicit unele aspecte de structură chimică și metabolism. Considerăm că chiar și numai menționarea lor fortuită, nesistematizată, în cuprinsul acestor capitole a fost suficientă pentru a sugera extraordinara diversitate de acțiuni biologice ale prostaglandinelor, extraordinara lor potență și posibilitățile largi de a se descoperi sau elucida mecanismele și procesele biologice fundamentale ale organismelor superioare prin aprofundarea studiilor privind implicațiile lor fiziologice și farmacologice.

### Sistemul nervos central

În funcția sistemului nervos central, prostaglandinele intervin realizând un flux aproape identic aceluia al catecolaminelor și indolalchilaminelor în structurile simpatice; ele sînt sintetizate sub acțiunea unor stimuli nervoși și sînt rapid inactivate după ce și-au desfășurat activitatea, fie la nivel cerebral, fie la nivel medular, fie la nivel periferic. Prezența lor în structurile nervoase centrale, efectele lor multiple și drastice asupra acestora, ca și particularitățile sintezei, transportului și degradării lor în aceste structuri sînt constatări care permit să li se atribuie rol de mediator la nivelul sinapselor din sistemul nervos central (793—795). Acest punct de vedere rămîne valabil indiferent dacă se face referire la prostaglandinele „clasice”

sau la intermediarii peroxidici sau endoperoxidici din biosinteza lor, pe care Hamberg și colab. (687) îi consideră, plecând de la constatarea că au o activitate importantă, diversificată, ca pe adevărații compuși biologic activi din această clasă. Ceea ce menține încă rolul de mediator chimic nervos al prostaglandinelor într-un stadiu ipotetic este faptul că efectele lor asupra sistemului nervos central diferă foarte mult între ele nu numai în funcție de specia animală, ci și în funcție de gradul de dezvoltare a acestuia, în funcție de compusul prostaglandinic și în funcție de diverse relații farmacologice (795). În consecință, organizarea descrierii care urmează a efectelor prostaglandinelor asupra sistemului nervos central s-a făcut potrivit acestor constatări, ceea ce explică aparența unor acțiuni nesistematizate sau contradictorii ale prostaglandinelor asupra sistemului nervos central și fragmentarea artificială a materialului faptic prezentat în argumentație.

### Efecte sedative și tranchilizante

Primele date privind efectele sedative și tranchilizante ale prostaglandinelor din seria E au fost raportate de Horton (791) la puii de găină. Alegerea acestui model experimental a fost motivată de faptul că puiului de găină îi lipsește bariera hematoencefalică, ceea ce face ca el să prezinte o reactivitate foarte ridicată față de substanțele cu acțiune nervoasă centrală. (La vremea aceea disponibilitatea de prostaglandine pentru experimentare era destul de redusă.) La aceste animale,  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGE}_3$ , administrate intravenos, provoacă o sedare, mai mult sau mai puțin profundă și mai mult sau mai puțin durabilă, în funcție de doză: după o doză de  $10 \mu\text{g/kg}$  ea durează 5 minute, iar după o doză de  $200 \mu\text{g/kg}$  ea durează 75 minute (791, 800). În cursul sedării, activitatea spontană nu este total abolită și, de asemenea, nu este abolit reflexul cornean. Sedarea se remite destul de rapid, fără a fi fost afectate motilitatea, coordonarea și comportamentul (772, 793). Nici  $\text{PGF}_{1\alpha}$ , nici  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu produc sedare la puii de găină (795).

La șoareci,  $\text{PGE}_1$  are, de asemenea, o acțiune sedativă, dar sînt necesare doze mai mari pentru a se obține efectul de sedare: după o doză de  $1 \text{ mg/kg}$ , animalele prezintă o



activitate motorie diminuată (nu abolită), care durează 30—60 minute, efectul remițându-se total după 90 minute (cînd nu au mai putut fi evidențiate nici unul dintre fenomenele care pot însoți sedarea, cum sînt lăcrimarea, poliuria, piloerecția, convulsiile sau tremurăturile musculare, pareza laringiană, hipersalivația, ataxia, scăderea sensibilității generale și a acuității auditive, scăderea ritmului respirator, cianoza, diminuarea reflexului cornean și a reflexelor spinale). Singurele modificări remanente observate în cazul administrării  $\text{PGE}_1$  la șoareci sînt vasodilatația la nivelul cozii (după administrare intravenoasă) și pierderea consistenței fecalelor (fără o creștere concomitentă a frecvenței defecației) (773, 795). În contrast cu prostaglandinele din seria E, cele din seria F au efecte sedative foarte slabe la șoareci (793, 795).  $\text{PGE}_1$  (în doze mai mari de 0,5 mg/kg) și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (în doze mai mari de 1 mg/kg) s-au dovedit a potența la această specie efectul sedativ al hexobarbitalului (cu o doză de 1 mg/kg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  se obține un efect ceva mai slab decît acela obținut cu o doză de 0,5 mg/kg de  $\text{PGE}_1$ ) (772). În această privință,  $\text{PGE}_1$  este aproximativ echipotentă cu clorpromazina, pe cînd  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este aproximativ echipotentă cu rezerpina (772). Acțiunea sedativă a  $\text{PGE}_1$  la șoareci poate fi prevenită, chiar în cazul unei doze relativ mari (1 mg/kg), prin administrare prealabilă (cu 30 minute înainte) de imipramină, dar nu poate fi prevenită sau anulată cu iproniazidă (fosfat de  $\text{N}_1$ -izonicotinoil- $\text{N}_2$ -izopropilhidrazină, marsilid) (795). Aceste observații permit să se pună în discuție relațiile dintre efectele sedative ale prostaglandinelor și efectele catecolaminelor și 5-HT la nivel cerebral. Înainte de a face o apreciere de ordin general a acestor relații, trebuie amintit că  $\text{PGE}_1$  (1 mg/kg), administrată subcutanat la șoarece, s-a dovedit a produce o scădere la limita semnificației a conținutului cerebral de catecolamine (scădere de 14% după 20 minute și de 90% după 40 minute de la administrare), spre deosebire de rezerpină (2,5 mg/kg), care produce o depleție de catecolamine cerebrale mult mai importantă (o scădere de 67% poate fi constatată chiar și după 3 ore de la administrare). Așadar,  $\text{PGE}_1$ , care are un efect sedativ evident la șoarece, induce la această specie o ușoară scădere a nivelurilor cerebrale de catecolamine, dar iproniazida, care este un puternic inhibitor al MAO și menține un nivel ridicat de catecolamine în țesu-

turi prin blocarea degradării lor (1131), nu previne acest efect, ceea ce înseamnă că  $PGE_1$  este responsabilă nu atât de o depleție a stocurilor cerebrale de catecolamine, de felul aceleia produse de rezerpină (1131), cât ar putea fi responsabilă de interceptarea sintezei de catecolamine cerebrale. Este însă posibil ca acest efect să fie determinat de relativa dominanță parasimpatică instalată în timpul somnului (722, 766, 1132), când are loc și o scădere importantă (de aproximativ 40–50%) a nivelului plasmatic de A (147, 1131). Relația dintre efectul sedativ al  $PGE_1$  și 5-HT cerebrale pare a fi însă mult mai strînsă, din moment ce imipramina, un compus antiserotoninic, prezintă o mare eficacitate în prevenirea sau anularea acestui efect. Această relație este cu atât mai interesantă cu cât imipramina s-a dovedit a crește conținutul de 5-HT în creier la iepuri, ca urmare a deplasării ei din stocurile periferice și a fixării ei în structurile nervoase centrale și, mai mult, s-a dovedit a bloca, în multe împrejurări, efectul iproniazidei asupra 5-HT (329). Asupra relațiilor farmacologice ale prostaglandinelor, pe de o parte și catecolaminelor și 5-HT, pe de altă parte, se va reveni într-o secțiune următoare. Potrivit opiniei unor cercetători (773),  $PGE_1$  are la șoarece și acțiune analgezică, dar metodologia prin care s-a făcut investigația acestei acțiuni (184, 352) este considerată generatoare de incertitudini (793, 795).

La pisică,  $PGE_1$ , administrată intravenos în doze mai mici de 30  $\mu\text{g/kg}$ , produce o oarecare diminuare a activității spontane și o sedare minimă. La animale cu canulă *à demeure* într-unul din ventriculii cerebrali laterali, semnele de sedare și stupoare apar la 5–20 minute de la injectarea intraventriculară a  $PGE_1$ . La doza liminară (3  $\mu\text{g/kg}$ ), sedarea și stupoarea durează 4–8 ore, iar la doza maximă (20  $\mu\text{g/kg}$ ) ele durează 24–48 ore (791, 793). La acest model experimental,  $PGE_2$  și  $PGE_3$  au efecte similare, dar sînt necesare doze cu aproximativ 70% mai mari pentru a se obține efecte de aceeași intensitate (795).

### Efecte anticonvulsivante

Convulsiile induse la șoarece cu leptazol (100 mg/kg) pot fi influențate de  $PGE_1$ : administrată subcutanat în doză de 0,5 mg/kg cu 5 minute înainte de administrarea





intraperitoneală a leptazolului, ea le atenuează în mod evident, iar în doză de 1 mg/kg ea conferă o protecție aproape totală împotriva efectelor acestei substanțe. Acțiunea anticonvulsivantă a  $\text{PGE}_1$  are însă o durată destul de scurtă și dispare sau se reduce considerabil în intervalul de 10–30 minute de la administrarea leptazolului (773). În orice caz, această acțiune este mai importantă decât aceea a rezerpinei, care, în doză de 5 mg/kg, s-a dovedit a realiza numai o slabă protecție împotriva efectelor acestui agent convulsivant (793). De asemenea, s-a constatat că ea diferă de la o sușă de șoareci la alta. Există unele sușe de șoareci la care acest efect se obține numai cu doze de  $\text{PGE}_1$  foarte mari (10 mg/kg) și, chiar în acest caz, el este diferențiat: nu se mai produc convulsii tonice ale musculaturii extensoare și moartea, dar se produc convulsii clonice. Din acest punct de vedere, efectul  $\text{PGE}_1$  la această sușă de șoareci este similar celui al clorpromazinei (773, 795).

Acțiunea anticonvulsivantă a  $\text{PGE}_1$  la șoareci nu pare a avea un caracter general, dat fiind că ea se manifestă și în cazul convulsiilor tonice (de tip extensor) produse prin excitație electrică maximă și stricnină. Astfel, în doză de 0,2 mg/kg, ea conferă o slabă protecție față de un șoc electric (intensitate 80 v, durată 0,2 s) produs la 10 minute de la administrarea ei subcutanată, dar devine inefficientă la 60 minute de la administrarea ei subcutanată chiar dacă doza este de 1 mg/kg. Însă dozele de 0,2–1 mg/kg conferă protecție completă împotriva efectului letal al șocului electric maxim, dacă sînt aplicate într-un interval mai mic de 10 minute înainte de aplicarea șocului electric. Și în acest caz, efectul  $\text{PGE}_1$  prezintă similitudini importante cu acela al clorpromazinei (773). Eficiența  $\text{PGE}_1$  în combaterea convulsiilor stricninice s-a dovedit a fi, de asemenea, strict dependentă de doză: în doză de 1 mg/kg ea conferă protecție împotriva efectelor convulsivant și letal ale stricninei administrate în doză de 1 mg/kg, dar este inefficientă dacă doza acesteia este de 2 mg/kg (773, 793). Se pare că și în acest caz efectul este condiționat de sușa de șoareci, pentru că au fost raportate date conform cărora convulsiile stricninice pot fi combătute cu doze mult mai mici de  $\text{PGE}_1$  (20–30  $\mu\text{g/kg}$ ) (461).  $\text{PGE}_1$  (1 mg/kg) nu influențează efectele convulsivant și letal ale picrotoxinei în doză letală liminară (10 mg/kg) (795).



$\text{PGE}_1$  este un antagonist al leptazolului și în cazul altor mamifere (pisica). Spre deosebire de  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu conferă protecție împotriva convulsiilor produse de acesta, dar, la fel ca și amfetamina, ea potențează dozele subliminare de leptazol în producerea convulsiilor (800).

### Efecte asupra căilor motorii

Modelul experimental preferat pentru studiul acestor acțiuni a fost animalul (în special pisica) avînd o sondă *à demeure* într-unul din ventriculii cerebrali laterali. Această preferință a decurs din posibilitatea pe care o oferă acest model experimental de a exclude rolul jucat de bariera hematoencefalică în aceste acțiuni și de a permite contactul direct al prostaglandinelor în concentrații mici, de ordinul concentrațiilor fiziologice, cu numeroasele structuri nervoase care mărginesc ventriculii cerebrali.

La pisică, s-a observat că, uneori, în cursul perioadei de sedare indusă de  $\text{PGE}_1$ , se instituie progresiv, după o perioadă de latență de cel puțin 40 minute, o stare catatonică avînd o fază de intensitate maximă variabilă (90—240 minute) în funcție de doză (791). Catatonia produsă de  $\text{PGE}_1$  injectată în ventriculul cerebral lateral se aseamănă foarte mult cu aceea produsă de fiziostigmină, ACh și bulbocapnină, administrate pe aceeași cale (514, 515). În contrast cu starea catatonică indusă de  $\text{PGE}_1$ , catatonia indusă de aceste substanțe este precedată de semne evidente de excitație motorie, hiperexcitabilitate reflexă și tremurături musculare. În acest context, este de semnalat că  $\text{PGE}_1$ , deși produce o midriază moderată, care poate dura 3—4 ore, reflexele pupilare rămîn normale. De asemenea, trebuie menționat că în cazul  $\text{PGE}_1$  n-au putut fi evidențiate tulburări reflexe dependente de alți nervi cranieni (795).  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în doze egale sau superioare dozelor de  $\text{PGE}_1$  necesare pentru a induce starea catatonică nu produce la pisică nici catatonie, nici stupoare (800).

La puii de găină,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (25—450  $\mu\text{g/kg}$ ) injectată intravenos produce rapid o extensie extremă a membrilor inferioare și o extensie moderată a capului (care durează aproximativ 2—10 minute), urmate de o abducție a membrilor inferioare (care durează pînă la 30 minute). În doze mai mici (5—25  $\mu\text{g/kg}$ ), abducția membrilor inferioare



este singurul efect motor al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (800). Este interesant de semnalat că aceste efecte nu se însoțesc de rigidizarea membrilor respective (795) și că anestezia cu uretan, superficială (1,25 g/kg) sau profundă (2,25 g/kg), nu le influențează (803). Tensiunea mușchiului *gastrocnemius*, măsurată izometric după administrare de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (1  $\mu\text{g}$ ), s-a dovedit a crește de la 33 la 48 g la puii de găină neanesteziați cu uretan sau cloraloză. Ca apariție și durată, acest efect se suprapune peste extensia membrilor inferioare și a capului. Secțiunea nervului sciatic împiedică producerea extensiei membrului inferior corespunzător, după cum denervarea mușchiului *gastrocnemius* împiedică creșterea tensiunii sale izometrice chiar după administrarea  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în doze mari (300  $\mu\text{g/kg}$ ), indiferent dacă animalul este sau nu anesteziat. Tensiunea izometrică a acestui mușchi evoluează paralel cu tensiunea izometrică în mușchii pleoapei inferioare. Sensibilitatea la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  a puilor de găină nu scade cu vârsta, dar dozele cu eficacitate minimă se înscriu între limite foarte largi (2—100  $\mu\text{g/kg}$ ) și, adesea, apare tahifilaxia la doze succesive, dacă administrarea ei intravenoasă se face la intervale scurte (803).

Locul acțiunii  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în producerea tulburărilor motorii descrise este, potrivit datelor unei largi serii de experiențe efectuate de Horton și Main (803), neuronul motor spinal. La puii de găină cu secțiune a măduvei spinării la nivel cervical (animal spinalizat), ventilați artificial, s-a constatat că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (9—166  $\mu\text{g/kg}$ ), administrată intravenos, produce creșterea tensiunii izometrice a mușchiului *gastrocnemius*, ceea ce înseamnă că creierul nu este necesar pentru producerea acestui efect și că acest efect nu poate fi un răspuns reflex mediat de căi care reclamă integritatea trunchiului cerebral. De asemenea, s-a observat că, pentru a avea loc creșterea tensiunii mușchiului *gastrocnemius* (este vorba de tensiunea izometrică) după administrarea  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la puiul de găină spinalizat, este obligatoriu ca nervul sciatic să fie intact. Pe astfel de animale, cu nervul sciatic secționat, nu se mai produce creșterea tensiunii izometrice a mușchiului *gastrocnemius* corespunzător după administrare intravenosă de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , dar se produce după administrare intravenoasă de iodură de decametoniū (63  $\mu\text{g/kg}$ ), ceea ce înseamnă că răspunsul acestui mușchi la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu se datorește acțiunii ei directe asupra mușchiului sau asupra joncțiunii neuromusculare (fig. 39). Este puțin

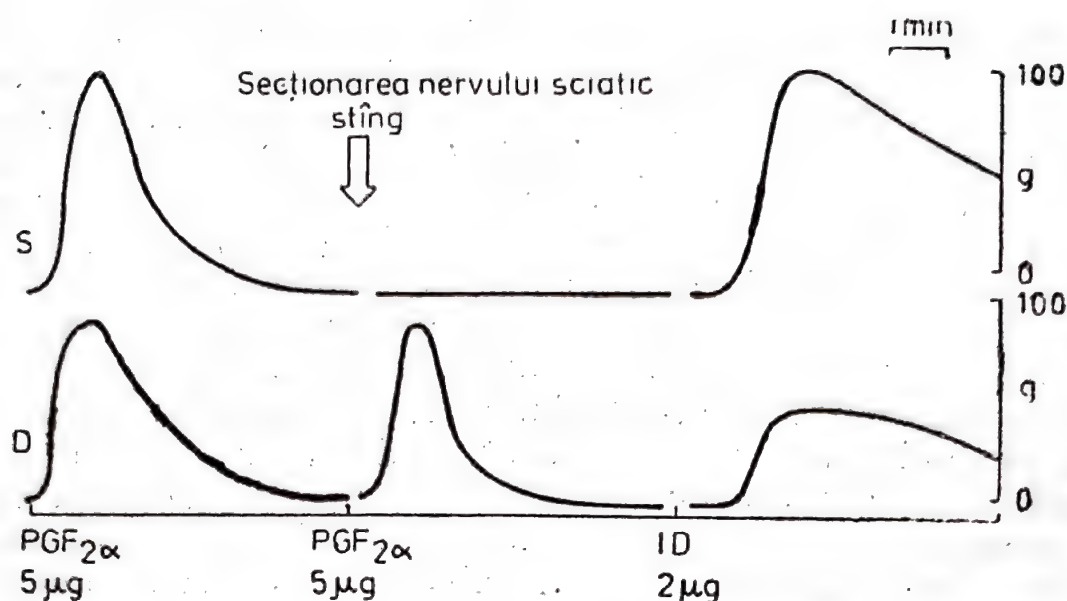


Fig. 39. Pui de găină cu secțiune a măduvei spinării la nivel cervical. Tensiunea izometrică a mușchiului *gastrocnemius* [Sus: membrul inferior stîng (S). Jos: membrul inferior drept (D)]. Răspunsuri la injecții intravenoase de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și iodură de decametoniu (ID). Intervalul dintre injecții a fost de 60 minute. După cel dintîi răspuns la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  s-a secționat nervul sciatic stîng [după Horton și Main (803)].

probabil ca  $\text{PGF}_{2\alpha}$  să realizeze aceste efecte în mod reflex, acționînd prin intermediul căilor spinale aferente, pentru că dozele mici de uretan s-au dovedit a bloca aproape total contracțiile reflexe ale mușchiului *gastrocnemius* provocate de stimularea electrică a capătului central al nervului sciatic contralateral secționat, în timp ce  $\text{PGF}_{2\alpha}$  poate produce contracția acestui mușchi chiar după administrarea unor doze mari de uretan. Aceste constatări sprijină punctul de vedere potrivit căruia la puii de găină  $\text{PGF}_{2\alpha}$  acționează direct asupra neuronilor motori din măduva spinării (803). Acest punct de vedere poate fi argumentat, de asemenea, cu rezultatele privind efectele  $\text{PGF}_{2\alpha}$  asupra unor reflexe spinale. De exemplu, reflexul extensor încrucișat este prezent la puiul de găină spinalizat sau anesteziat cu cloraloză (cloraloza nu afectează reflexivitatea organismului), dar nu și la puiul de găină sub anestezie ușoară cu uretan.  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , în doze prea mici pentru a influența tensiunea musculară în absența unor stimuli ( $2 \mu\text{g/kg}$ ), s-a dovedit a potența contracțiile reflexe extensoare. Acest efect devine evident la 20 secunde după administrarea ei, are o intensitate maximă între 30 și 60 secunde și durează aproximativ 3–30 minute (în funcție



de doză). La doze mai mari (150  $\mu\text{g/kg}$ ) se observă, pe lângă potențarea reflexului extensor încrucișat, contracția mușchiului *gastrocnemius*. Este de menționat, de asemenea, faptul că în ambele circumstanțe intervin adesea modificări de tip tahifilactic (803). Mai mult, s-a constatat că atunci când se provoacă, prin stimulare electrică a nervului propriu, contracții ale mușchiului *gastrocnemius*, amplexarea acestora nu este influențată de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  administrată fie în doze suficient de mici pentru a avea ca acțiune exclusivă potențarea reflexelor spinale, fie în doze suficient de mari pentru a produce și contracția mușchiului *gastrocnemius* contralateral, fapt care sugerează, de asemenea, că potențarea reflexelor spinale de către  $\text{PGF}_{2\alpha}$  are loc printr-o acțiune locală, nu periferică. Este însă bizar că nu a putut fi demonstrată acțiunea directă, centrală, a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  prin aplicarea locală, pe suprafața dorsală a segmentului lombar al măduvei spinării, așa cum se întâmplă, de exemplu, cu stricnina (795, 803).

Deși, așa cum s-a arătat mai sus,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu are efecte evidente la pisica neanesteziată nici dacă se administrează intravenos (15  $\mu\text{g/kg}$ ), nici dacă se injectează în ventriculii cerebrali (15–100  $\mu\text{g/kg}$ ), la pisica decerebrată  $\text{PGF}_{2\alpha}$  injectată intravenos în doză liminară (5–7  $\mu\text{g/kg}$ ) potențază rigiditatea de decerebrare și mărește tensiunea izometrică a mușchiului *gastrocnemius*, întocmai cum acționează la puiul de găină normal și la puiul de găină spinalizat. Intervalul dintre momentul injectării  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și declanșarea contracției variază de la 25 la 100 secunde. În această circumstanță, se produc uneori opistotonus, extensia membrelor anterioare sau mișcări ale membrelor anterioare și posterioare simulând mersul (795, 803). Asupra locului de acțiune a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în sistemul nervos la pisică nu există date suplimentare. Ceea ce trebuie însă menționat în acest context este faptul că atât  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , cât și  $\text{PGF}_{1\alpha}$  s-au dovedit a produce modificări de durată ale reflexelor monosinaptice la pisici cu creierul intact anesteziate cu cloraloză (452, 795).

Efectele  $\text{PGE}_1$  asupra căilor motorii centrale, cerebrale și spinale, sînt mult mai complexe, mai diferențiate, decît acelea ale  $\text{PGE}_{2\alpha}$ . De exemplu, la puiul de găină neanesteziat,  $\text{PGE}_1$  (0,2  $\mu\text{g/kg}$ ) administrată intravenos nu produce contracția mușchiului *gastrocnemius*, în timp ce la puiul de găină sub anestezie superficială cu uretan



ea produce o scădere a tensiunii izometrice a acestui mușchi la mai puțin de jumătate din valoarea de fond. La puiul de găină cu creierul intact, însă sub anestezie cu cloraloză,  $PGE_1$  (1—8  $\mu\text{g/kg}$ ) poate provoca inhibiția reflexului extensor încrucișat, dar în unele cazuri nu are nici un efect. Dimpotrivă, la puiul de găină spinalizat,  $PGE_1$ , în doze identice, potențează acest reflex (803). Aceste observații sugerează că la puiul de găină  $PGE_1$  acționează la cel puțin două niveluri ale căilor motorii centrale, și anume un nivel inferior, spinal, la care ea produce potențarea reflexului extensor încrucișat, și un nivel superior, cerebral, la care ea produce inhibiția acestui reflex (795). La pisica decerebrată,  $PGE_1$  (10—20  $\mu\text{g/kg}$ ) administrată intravenos potențează rigiditatea de decerebrare la fel cum o potențează  $PGF_{2\alpha}$ . De asemenea, ea mărește tensiunea izometrică a mușchiului *gastrocnemius*, efect anulat de denervarea prealabilă a acestuia. Administrarea  $PGE_1$  în sângele aferent al acestui mușchi (injecție intraarterială) s-a dovedit a nu avea nici un efect, deși s-a observat că, în doze mai mari, ea produce răspunsuri bilaterale, însă după o perioadă de latență mai lungă decât aceea care urmează după administrarea ei intravenoasă. Aceste constatări arată că, la fel ca în cazul acțiunii  $PGF_{2\alpha}$  la puiul de găină, creșterea tensiunii mușchiului *gastrocnemius* consecutivă administrării de  $PGE_1$  la pisica decerebrată nu se datorește acțiunii ei asupra mușchiului scheletic sau a joncțiunii neuromusculare. Creșterea tensiunii acestui mușchi a fost observată, de asemenea, la pisica spinalizată ca răspuns la  $PGE_1$ . Acest răspuns este abolit de secționarea nervului propriu al mușchiului, dar nu și de secționarea rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali lombari. Mai mult, la fel ca la animalul decerebrat,  $PGE_1$  administrată în sângele aferent al mușchiului *gastrocnemius* nu are nici un efect asupra tensiunii sale izometrice. Așadar, se poate trage concluzia că creșterea tensiunii mușchiului *gastrocnemius* provocată de administrarea intravenoasă a  $PGE_1$  la pisica decerebrată este un efect cu mediație centrală. Desigur, mediația pe căi cerebrale a contracțiilor reflexe ale acestui mușchi apărute după administrarea  $PGE_1$  nu poate fi incriminată în cazul animalului spinalizat, dar realizarea acestei mediații prin acțiunea ei asupra nervilor aferenți și a unor centri spinali nu poate fi exclusă în acest caz. Acțiunea directă asupra centrilor nervoși medulari este mult mai



probabilă, deoarece au fost obținute contracții ale mușchiului *gastrocnemius* prin aplicare locală de  $\text{PGE}_1$  (500  $\mu\text{g/ml}$ ) la nivelul segmentului lombar al măduvei spinale. Răspunsuri similare după aplicare locală de prostaglandine pe măduva spinării au fost obținute și la broască (1385). Dat fiind că efectul  $\text{PGE}_1$  asupra mușchiului *gastrocnemius* persistă după secționarea rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali lombari, el nu poate fi pus exclusiv pe seama excitației neuronilor motori  $\gamma$ . Este posibil ca  $\text{PGE}_1$  să faciliteze excitația neuronilor motori  $\alpha$ , fie direct, fie indirect, probabil prin stimularea unor sisteme centrale activatoare, excitatorii, deoarece  $\text{PGE}_1$  nu afectează inhibiția reflexului extensor încrucișat produsă prin stimulare electrică a nervului peronier ipsilateral (803). Aceste concluzii nu exclud însă posibilitatea ca  $\text{PGE}_1$  să aibă efecte adiționale asupra căilor facilitante descendente din trunchiul cerebral, care ar putea fi incriminate în răspunsul motor la  $\text{PGE}_1$  în cazul animalelor decerebrate (795, 806). Aceleași concluzii reies și din rezultatele obținute prin studiul potențialelor evocate în rădăcinile ventrale ale nervilor spinali la pisică sub acțiunea  $\text{PGE}_1$  (452). Este, de asemenea, de menționat, ca informație suplimentară, că reflexul patelar este, în mod obișnuit, inhibat de către  $\text{PGE}_1$  la pisica cloralozată și că inhibiția lui este de lungă durată. În cazul acestui model experimental,  $\text{PGE}_1$  are efect inhibitor și asupra reflexului extensor încrucișat, cu toate că, sub acțiunea ei, nu sînt diminuate în mod evident contracțiile mușchiului tibial anterior ca răspuns la excitația electrică a nervului său. Inhibiția reflexului extensor încrucișat de către  $\text{PGE}_1$  poate fi, de asemenea, observată la pisica decerebrată, indiferent dacă se află sau nu sub anestezie cu cloraloză. Pe de altă parte, facilitarea reflexului extensor încrucișat este efectul cel mai semnificativ al  $\text{PGE}_1$  la animalul spinalizat (803), acest efect fiind oarecum eclipsat de inhibiția consecutivă a acestui reflex (806). Așadar, la pisica spinalizată, ca și la puiul de găină spinalizat,  $\text{PGE}_1$  pare a avea acțiune facilitantă asupra reflexelor spinale. Cînd centrii superiori își pot desfășura funcțiile nestingheriți, această acțiune facilitantă a  $\text{PGE}_1$  nu mai este evidentă, probabil din cauză că ea acționează asupra centrilor supraspinali și a căilor descendente corespunzătoare, care deprimă, în mod normal, tonusul centrilor spinali și, implicit, scad funcționalitatea căilor reflexelor spinale. În concluzie, răspunsurile bifa-



zice la  $PGE_1$  obținute la pisica spinalizată (806), ca și răspunsurile variabile la  $PGE_1$  obținute la pisici cu creierul intact anesteziate cu cloraloză, fac aproape irefutabilă opinia potrivit căreia ea acționează la multiple niveluri ale căilor motorii din sistemul nervos central (795).

### Efecte asupra centrilor nervoși din trunchiul cerebral

$PGE_1$  (1,5–10  $\mu\text{g/kg}$ ), injectată în carotida comună la câini cu aritmie sinusală, anulează sau reduce în mod considerabil aritmia, durata ciclului cardiac și, implicit, frecvența cardiacă avînd în acest caz valoarea aceloră din faza inspiratorie a aritmiei (1180). Așadar, se pare că  $PGE_1$  acționează mai curînd prin inhibiția rării ritmului cardiac în expirație decît prin accelerarea lui în inspirație. Efectul nu este influențat de denervarea sinusului carotidian. El devine evident în următoarele 2,5 secunde după injecție și durează 5–20 minute după care aritmia cardiacă se reinstalează. Administrări repetate de  $PGE_1$  la intervale de 20 minute conduc la modificări de tip tahifilactic ale acestui efect. Căile inhibiției cardiace reflexe nu par a fi blocate de  $PGE_1$ , dat fiind că stimularea chemoreceptorilor din sinusul carotidian în cursul apogeului răspunsului cardiac la  $PGE_1$  produce o bradicardie similară aceleia pe care o produce stimularea acestor chemoreceptori înainte de administrarea  $PGE_1$  (795). Un efect tranzitoriu al administrării  $PGE_1$  este abolirea componentei centrale a undelor Traube-Hering ale presiunii sanguine arteriale (795).

$PGE_1$  s-a dovedit a produce activarea ventilației pulmonare (pînă la dublarea ei), ca urmare a reducerii duratei expirației, ceea ce înseamnă că ea inhibă centrii expiratori din bulbul rahidian și puntea lui Varoli. Acest efect devine evident ceva mai tîrziu decît abolirea aritmiei cardiace și nu se însoțește de modificări ale altor parametri respiratori, cum sînt durata și amplitudinea inspirației ori debitul expirator maxim. Astfel de răspunsuri care interesează un singur parametru respirator, izolat, nu sînt frecvente, dar pot fi întîlnite și în alte circumstanțe, cum este stimularea electrică pe zone foarte restrînse ale trunchiului cerebral la pisică (814).

Se poate spune, așadar, că  $PGE_1$  are o acțiune selectivă asupra unui grup de neuroni din trunchiul cerebral, efectul



fiind inhibiția iradierii excitației de la centrul respirator la cei cardioinhibitori și vasomotori (795).

Experiențe de circulație încrucișată la câini au arătat că  $\text{PGE}_1$  ( $10 \mu\text{g/kg}$ ) injectată în artera carotidă are un efect presor central, care poate fi prevenit sau anulat de hexametoniu (889). De asemenea, s-a constatat că  $\text{PGE}_1$  ( $4-360 \text{ ng/kg/min}$ ), perfuzată într-o arteră vertebrală, produce tahicardie mai intensă decât aceea care apare după administrarea ei intracarotidiană sau intravenoasă, ceea ce înseamnă că  $\text{PGE}_1$  are efecte cardiovasculare care au la bază o acțiune selectivă asupra anumitor zone din sistemul nervos central (1024). Perfuzată în artera vertebrală,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ( $4-64 \text{ ng/kg/min}$ ) produce nu numai tahicardie, ci și creșterea presiunii arteriale sistemice și scăderea presiunii venoase centrale. Este interesant că debitul cardiac crește în această circumstanță, dar rezistența periferică nu se modifică (1024). Dat fiind că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este inactivă atunci când se administrează intravenos în doze similare, se poate afirma că modificările hemodinamice menționate se datoresc acțiunii ei asupra unor structuri nervoase din teritoriul de distribuție al arterei vertebrale. Variațiile de debit sanguin vertebral determinate de perfuzie par a nu avea nici un rol în producerea acestor modificări hemodinamice (1024).

În aplicații locale pe suprafața măduvei spinării  $\text{PGF}_{2\alpha}$  inhibă transmisia sinaptică în nucleul caudat (343). Stimularea electrică în vecinătatea acestui nucleu generează potențiale evocate ortodromice în lemniscul medial și potențiale evocate antidromice în nervii periferici.  $\text{PGF}_{2\alpha}$  reduce toate componentele răspunsului ortodromic obținut printr-o astfel de stimulare, dar nu afectează deloc răspunsul antidromic (343).  $\text{PGE}_1$  nu pare a avea vreo activitate în acest sistem (347). Acțiunea directă a prostaglandinelor asupra structurilor nervoase din măduva spinării și trunchiul cerebral a fost demonstrată, de asemenea, prin aplicații microiontoforetice la un singur neuron sau grup neuronal la pisici decerebrate (93). În tabelul 11 sînt însumate rezultatele statistice ale unui astfel de studiu, din care se poate vedea că  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  au, în general, efect excitant direct asupra neuronilor centrali, efectul inhibitor fiind neevidențiable în cazul  $\text{PGE}_2$  și evidențiable în proporții de numai 3% în cazul  $\text{PGE}_1$  și de 10% în cazul  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Fenomenele tahifilactice nu sînt o excepție în experiențele de acest gen, dar este interesant



de semnalat că nu se produce o tahifilaxie încrucișată între prostaglandine diferite (93). Această observație este cu atât mai interesantă cu cât ea permite să se facă o analogie între NA și prostaglandine, în baza căreia s-ar putea argumenta existența unor neuroni „prostanergici“, la nivelul cărora ar juca rol de mediator chimic primii patru compuși din seriile E și F ( $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) (794). Acest argument s-ar adăuga altor argumente invocate în sprijinul acestui punct de vedere: identificarea acestor prostaglandine și a sistemului enzimatic prostaglandinosintetizant în structurile cerebrale și spinale ale unor numeroase specii animale, existența prostaglandinelor din seria E în procent de 40% în fracțiunea subcelulară care conține dendrite și axoni neuronali, denumită fracțiunea „terminații nervoase“ (cele din seria F au o distribuție mai largă) (912) și eliberarea spontană a prostaglandinelor la nivelul cortexului cerebral, la suprafața măduvei spinării, la nivelul cortexului cerebelos și în ventriculii cerebrali, puse în evidență la pisică și câine (794). Prostaglandinele sînt dealtfel constituenți normali ai lichidului cefalorahidian (1401, 1408). Eliberarea lor de către țesutul nervos se face nu numai prin stimulare nervoasă aferentă (161), ci și ca urmare a acțiunii unor substanțe chimice implicate în transmiterea influxului nervos la nivel sinaptic, cum este 5-HT (794). Ritmul eliberării lor depinde de frecvența stimulilor nervoși, ceea ce pledează, de asemenea, pentru intervenția unui mecanism sinaptic în acest proces (161, 1154). Nu se știe însă dacă prostaglandinele se comportă ca mediatori chimici cu acțiune presinaptică sau postsinaptică și nu se știe încă dacă, la nivelul sinapselor presupuse a fi „prostanergice“, efectul lor este excitant sau inhibitor (794). Însă prostaglandinele induc adesea fenomene tahifilactice (93, 803), ceea ce permite ca — și sub acest aspect — să se poată face analogie între ele și catecolamine.

Pe de altă parte, există în prezent o evidență experimentală considerabilă care demonstrează că prostaglandinele acționează ca mediatori chimici în unele structuri din zona hipotalamică anterioară preoptică (zona din hipotalamusul anterior cuprinsă între comisura anterioară și chiasma optică), și anume acele structuri în care se află centrii nervoși responsabili de reacția febrilă la substanțe pirogene (512, 1377, 1749). Prostaglandinele, injectate în ventriculii cerebrali sau în structurile nervoase ale acestei zone (1411,



**Tabelul 11. Acțiunea prostaglandinelor asupra excitației spontane a neuronilor din trunchiul cerebral la pisica decerebrată [modificat după Avanzino și colab. (93)].**

Răspuns	PGE <sub>1</sub>	PGE <sub>2</sub>	PGF <sub>2α</sub>
Excitație	89 (26%)	19 (28%)	40 (24%)
Inhibiție	9 (3%)	0 (0%)	15 (10%)
Nici un efect	243 (71%)	50 (72%)	100 (66%)
Totalul neuronilor testați	341 (100%)	69 (100%)	155 (100%)

1752) în cantități mici [de exemplu, 5 ng PGE<sub>1</sub> la pisica decerebrată (367)], produc febră. Fenomenul a fost observat în mod curent la pisică (367), iepuri (369, 1749), ovine adulte (222, 662) și numai ocazional la mielul nou-născut (1376, 1377). De asemenea, s-a observat că febra de cauze diverse se însoțește de creșterea nivelurilor de prostaglandine în lichidul cefalorahidian ventricular și cisternal (509, 510, 1355). Aceste constatări au condus la presupunerea că antipireticele acționează prin inhibiția sintezei de prostaglandine (510, 511, 542, 1735). Într-adevăr s-a dovedit că injecția intraperitoneală de paracetamol (4-acetamidofenol) reduce activitatea prostaglandinică a lichidului cefalorahidian și scade febra produsă prin injectarea intraventriculară (cerebrală) de pirogen bacterian (1198). Până în prezent, nu s-au putut stabili structuri nervoase în afara zonei hipotalamice anterioare preoptice, cărora să li se poată atribui vreun rol în acțiunea hipertermică a unor prostaglandine (1377, 1749, 1752). Nu este exclus ca, așa cum sugerează rezultatele unor experiențe efectuate pe iepuri, centrul (centrii) termoregulator(i) sensibil(i) la acțiunea prostaglandinelor să se afle în locul din această zonă care este sensibil și la acțiunea componentei pirogene leucocitare (1458). În hipotalamus există și zone, destul de limitate, sensibile la acțiunea NA și 5-HT, responsabile de modificarea temperaturii organismului sub acțiunea acestor amine (368, 1377). De asemenea, există în hipotalamus zone sensibile la diverse substanțe pirogene bacteriene [de exemplu, pirogenul din *Shigella abortus equi* (1377) sau *Shigella dysenteriae* (511)]. Aceste zone sînt sensibile la acțiunea PGE<sub>1</sub> și PGE<sub>2</sub>, dar numai la cîine

(511), pisică (367, 539, 1200), șobolan (1752) și iepure (1750). [La acest din urmă animal a fost detectată în creier și perfuzatul ventriculilor cerebrali numai  $\text{PGE}_2$ , nu și  $\text{PGE}_1$  (41, 780) și, de aceea, unii cercetători (511) contestă rolul  $\text{PGE}_1$  ca mediator al răspunsului febril la substanțe pirogene.] La iepure (1392) și mielul nou-născut (368, 1377), s-a observat însă o disociație între zonele sensibile la  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  (795). O semnificație deosebită pare a avea faptul că, deși la oaia adultă injecțiile intraventriculare de  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$  și într-o mai mică măsură, de  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sînt urmate de creșterea temperaturii organismului (222, 722), la mieii nou-născuți nici injecțiile intraventriculare, nici injecțiile intratisulare hipotalamo-preoptice de  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  nu au acest efect (1376, 1377), deși ei răspund prin modificări termice la injecția intraventriculară de NA și 5-HT (233) și injecția intrahipotalamică de NA (1377). Aceste constatări au ridicat următoarele explicații alternative: fie că la nou-născuți febra se poate produce fără implicarea centrală a prostaglandinelor (1376, 1377, 1751) și, în acest caz, ar fi foarte greu de lămurit mecanismul prin care combat febra antipiretice de felul salicilaților și al paracetamolului (1200, 1735) ori al AAS și al IM, care sînt considerate ca inhibitori ai sintezei de prostaglandine, fie că teoria potrivit căreia prostaglandinele reprezintă „mediatorul final” al procesului termogenetic (369, 388, 389, 1231) este susceptibilă de o amplă reconsiderare, fie — în sfîrșit — că mecanismul de acțiune al agenților antipiretici menționați se află, de fapt, în afara conceptului actual privitor la acest mecanism. Opțiunea între aceste alternative este cu atît mai dificilă, cu cît mieii nou-născuți s-au dovedit a răspunde prin pusee febrile la administrarea intravenoasă de pirogen bacterian (endotoxină bacteriană), care se remită după administrare intravenoasă de salicilat (300 mg) (1377), dar nu răspund prin hipertermie atunci cînd agentul pirogen se injectează direct în hipotalamus, deși la animalele adulte din diverse specii, inclusiv ovinele, hipotalamusul este foarte sensibil la aplicarea directă de endotoxină bacteriană chiar în cantități mici (366, 1230, 1427, 1758). Însă nici mecanismul de acțiune al endotoxinelor bacteriene injectate direct în hipotalamus nu este cunoscut. Deși ele ar putea acționa prin eliberarea locală de prostaglandine, acestea nu par a juca totdeauna un rol în reacția febrilă.



În acest caz, ar putea fi incriminat efectul direct al endotoxinelor bacteriene asupra neuronilor din hipotalamus iar reacția febrilă s-ar putea produce pe calea unui mecanism colinergic (257). Însă, dacă această eventualitate, adică aceea a unei acțiuni endotoxinice directe, ar fi reală, efectul lor ar trebui să aibă loc imediat și nu după o perioadă de latență, care — de obicei — este de aproximativ 60 minute (1377). Mai verosimilă pare opinia potrivit căreia leucocitele polimorfonucleare care infiltrează zona injectiei intrahipotalamice de pirogen bacterian [fapt, de altfel, demonstrat (366)] generează un pirogen endogen, care, la rîndul său, acționează asupra neuronilor implicați în răspunsul hipertermic al organismului (1230).

Probabil însă că mecanismul prin care se produce creșterea temperaturii și a nivelului prostaglandinelor în lichidul cefalorahidian sub acțiunea unei substanțe pirogene nu este identic atunci cînd căile de administrare a acestora sînt diferite. De exemplu, dacă un pirogen bacterian este injectat intravenos, el nu poate acționa imediat, direct, asupra zonei hipotalamice anterioare preoptice, ci mai curînd el acționează direct asupra leucocitelor circulante, care eliberează un agent pirogen, iar acesta, la rîndul lui, acționînd direct asupra acestei zone sau stimulînd sinteza de prostaglandine în acest loc, declanșează reacția febrilă (478). Dimpotrivă, dacă un pirogen bacterian se injectează în lichidul cefalorahidian (ventriculii cerebrali, *cisterna magna* sau oricare alt loc al spațiului subarahnoidian), nu se obține o reacție febrilă care să imite exact pe aceea din bolile infecțioase (cum se întîmplă după administrarea lui intravenoasă), ci mai curînd se obține o reacție febrilă care imită foarte bine pe aceea urmînd injectării  $PGE_1$  în lichidul cefalorahidian sau în substanța nervoasă hipotalamică: stupoare, stare catatonică și febră (dar de intensitate mică) (791, 1200). Exceptînd circumstanțele în care o conformație anatomică particulară (de exemplu, la pisică nu există *foramina* lui Luschka) creează (și explică) diferențele în rezultatele experimentale privitoare la efectele prostaglandinelor, catecolaminelor, indolalchilaminelor și ale substanțelor pirogene, bacteriene și leucocitare, aplicate local la nivelul sistemului nervos central sau introduse în structurile sale pe alte căi, punctul de vedere de mai sus dă răspunsuri la o serie de probleme altfel greu de explicat (dacă nu inexplicabile). De pildă,



de ce creșterea concentrațiilor de prostaglandine în lichidul cefalorahidian se produce mai rapid după injectarea intracisternală a unei substanțe pirogene decât se produce după injectarea ei intravenoasă sau de ce, în probe de lichid cefalorahidian prelevate succesiv, nivelul inițial ridicat de  $PGE_1$  scade progresiv de la prima probă la ultima probă în primul caz și se menține la nivelul inițial sau chiar crește progresiv de la prima probă la ultima probă în cel de-al doilea caz (478).

În legătură cu implicațiile prostaglandinelor în termoreglare este interesant de semnalat, de asemenea, că  $PGE_1$  (20  $\mu$ g), administrată intravenos, abolește imediat frisonul provocat frecvent de pentobarbital la pisică și de uretan la puiul de găină (805). Frisonul (tremorul) se manifestă în aceste cazuri în cursul remisiunii efectului anestezic. La puiul de găină,  $PGE_1$  este eficace și atunci când se injectează intraventricular sau după aplicarea ei directă pe suprafața creierului, dar la pisică nici una dintre aceste ultime modalități de administrare nu s-a dovedit eficace (795).  $PGE_1$  (1 mg/kg) nu previne și nu abolește tremorul indus de oxotremorină la șoarece (795). Asupra mecanismului acțiunii antitremor a  $PGE_1$  opiniile sînt divergente. Pe baza datelor care evidențiază efectul  $PGE_1$  asupra centrilor hipotalamici ai termoreglării, se consideră că ea abolește frisonul pe această cale (1199). Nu există însă o evidență directă în acest sens. Nici rezultatele perfuziei de  $PGE_1$  (20  $\mu$ g/ml) în sensul dinspre ventriculul cerebral lateral spre *cisterna magna*, nici acelea ale aplicării locale a  $PGE_1$  (10–100  $\mu$ g/ml) pe cortexul cerebral, nici acelea ale injectării ei în arterele carotide sau vertebrale la pisică nu justifică însă ipoteza unui mecanism central al acțiunii antitremor a  $PGE_1$  (1113). Un mecanism muscular este, de asemenea, puțin probabil, pentru că injectarea  $PGE_1$  în sîngele aferent al mușchiului *gastrocnemius* (injecție intraarterială) produce numai o inhibiție întârziată a frisonului, similară ca intensitate și durată aceleia observate după administrarea ei intravenoasă. Există însă unele date care sugerează că efectul antitremor al  $PGE_1$  este un efect secundar, efectul primar constînd din modificări ale debitului sanguin cutanat induse de  $PGE_1$  (1113).



## Sistemul nervos periferic

### Efecte asupra terminațiilor nervoase motorii și a joncțiunii neuromusculare

Ramwell și colab. (1409) au raportat că  $\text{PGE}_1$  este eliberată de mușchiul diafragmatic izolat de șobolan în cursul stimulării nervului frenic și că eliberarea  $\text{PGE}_1$  în această circumstanță nu este afectată în nici un fel de (+)-tubocurarină și fizostigmină. Dat fiind că s-a obținut un efect similar prin adăugare de NA în baia de organe (fără stimularea concomitentă a nervului frenic), s-a explicat efectul obținut prin stimularea acestui nerv ca fiind produs de stimularea fibrelor sale adrenergice (1409). Ulterior, Laity (1004) a demonstrat că în aceeași circumstanță experimentală se eliberează și  $\text{PGE}_2$ , dar în proporție mult mai mică (10%) și că efectul rămâne neinfluențat nu numai de (+)-tubocurarină (50  $\mu\text{g/ml}$ ), ci și de fenoxibenzamină (10  $\mu\text{g/ml}$ ), bretilium (tosilat) (12,5–15  $\mu\text{g/ml}$ ) și hemicolinium (100  $\mu\text{g/ml}$ ). Este interesant de semnalat că atunci când stimularea nervului frenic se face în prezența (+)-tubocurarinei sau a hemicoliniumului, nu se produce contracția tetanică a mușchiului în cursul stimulării nervului frenic (deci, în aceste cazuri are loc o disociație între contracția musculară și eliberarea prostaglandinelor) (1004). Aceste observații arată că: (1) eliberarea de prostaglandine în mușchiul striat nu este consecința contracției musculare (ea se produce și atunci când contracția musculară este blocată de (+)-tubocurarină și hemicolinium; (2) eliberarea de prostaglandine de către mușchiul diafragmatic nu este nici consecința stimulării fibrelor adrenergice din nervul frenic (altfel ar fi trebuit să fie blocată de tosilatul de bretilium și fenoxibenzamină), nici consecința stimulării fibrelor colinergice din acest nerv (altfel ar fi trebuit să fie blocată de hemicolinium) și (3) eliberarea de prostaglandine din mușchiul scheletic este un fenomen complex, care poate avea ca *primum movens* nu numai stimularea nervoasă, ci o multitudine de alte forme de stimulare [fenoxibenzamina s-a dovedit a produce eliberarea de prostaglandine din mușchiul diafragmatic izolat chiar și în absența stimulării nervului frenic (1004)]. Indiferent de mecanismul eliberării lor, prostaglandinele (cele din seria E în mod cert) influențează contracția musculară

indusă de stimularea nervoasă, așa cum demonstrează constatarea că  $\text{PGE}_1$ , injectată intraarterial în doze mari (20—30  $\mu\text{g}$ ) în mușchiul *gastrocnemius* la pisică, reduce în mod evident contracțiile sale produse prin stimularea nervului motor corespunzător (655) și constatarea că, pe mușchiul *gastrocnemius* denervat cronic, contracțiile provocate de injecția intraarterială de ACh sînt diminuate considerabil după o singură injecție de  $\text{PGE}_1$ , cu toate că efectele stimulării electrice directe a mușchiului nu sînt deloc afectate (655). S-ar putea spune că în țesutul muscular striat și, probabil, în multe alte țesuturi (dacă nu în toate țesuturile), formarea și eliberarea prostaglandinelor au loc atunci cînd membranele sînt activate, indiferent de mecanismul activării lor (stimulare adrenergică sau stimulare colinergică, mecanism presinaptic sau mecanism postsinaptic) și nu este exclus ca în acest caz originea acestor compuși să se afle nu numai în structura musculară și structura nervoasă corespunzătoare, ci și în alte structuri (de exemplu, lipocitul și mastocitul) aferente structurii musculare respective.

### Efecte asupra inervației vegetative

Concluzia de mai sus este în oarecare concordanță cu o serie amplă de informații obținute din experiențe cu mușchi neted din ileum de cobai, cu toate că aceste informații diferă într-o anumită măsură de acelea obținute din experiențe pe mușchiul diafragmatic și mușchiul *gastrocnemius*. Astfel, inhibitori ai sintetazei prostaglandinice, ca AAS și IM, s-au dovedit a bloca *in vitro* contracțiile mușchiului neted ileal induse prin stimularea electrică a plexului său nervos (475—478). Acest efect este ireversibil [de fapt, ireversibilitatea lui nu este absolut completă (475)], ceea ce este în concordanță cu ireversibilitatea inhibiției acestei enzime sub acțiunea acestor inhibitori (977, 978, 1583), dar adaosul unor concentrații foarte mici de  $\text{PGE}_1$  (2 ng/ml) și, într-o măsură mai mică, de  $\text{PGE}_2$  îl anulează (476, 478). În această privință, prostaglandinele din seriile A, B și F sînt total inactive (475). Dat fiind că nervul vag este nervul excitomotor al mușchiului neted ileal, aceste observații au fost interpretate ca dovada faptului că prostaglandinele sînt esențiale pentru



ca transmisia colinergică să poată avea loc în acest mușchi, ele acționând ca un modulator al eliberării ACh. Cifric, această concluzie este exprimată în tabelul 12 în care sînt inserate date privind  $DE_{50}$  ale unor inhibitori ai sintetazei prostaglandinice pentru blocarea contracțiilor mușchiului neted ileal induse prin excitație electrică a plexului său nervos și date privind  $K_i$  ale acestor inhibitori. Din acest tabel apare clar că între cei doi parametri există o corelație aproape perfectă, în ciuda unei foarte mari variabilități în activitatea lor inhibitorie. Fiecare dintre acești inhibitori produce o blocare mai mult sau mai puțin ireversibilă a contracțiilor mușchiului ileal, în funcție de intensitatea efectului lui asupra sintetazei prostaglandinice (977). Este interesant de menționat că rezultatele obținute cu IM *in vivo* la cobai (administrare orală sau intramusculară,  $2 \times 25$  mg/kg/zi, timp de 3 zile) prezintă o remarcabilă similitudine cu rezultatele obținute pe preparatele de mușchi ileal de cobai tratate *in vitro* cu acest inhibitor (475).

**Tabelul 12. Relația dintre eficacitatea unor inhibitori ai sintetazel prostaglandinice în blocarea contracțiilor mușchiului neted ileal de cobai induse prin stimulare electrică nervoasă și eficacitatea lor în producerea inhibiției acestei enzime [după Ku și Vasvary (977)].**

Inhibitor	$DE_{50}$ Blocarea contracțiilor	$K_i$ Sintetaza prostaglandinică
IM	$1,3 \times 10^{-6}$ M	$6,5 \times 10^{-6}$
ETA	$4,0 \times 10^{-6}$ M	$4,9 \times 10^{-6}$
Fenilbutazonă	$70,0 \times 10^{-6}$ M	$98,0 \times 10^{-6}$
AAS	$700,0 \times 10^{-6}$ M	$5800,0 \times 10^{-6}$

În privința mecanismelor de acțiune ale substanțelor care pot realiza blocarea contracțiilor mușchiului neted ileal induse prin stimulare electrică nervoasă, trebuie spus că cele mai importante dintre aceste mecanisme sînt: (1) inhibiția eliberării ACh, (2) blocarea conducerii axonice a influxului nervos, (3) inhibiția receptorilor ACh, (4) stabilizarea membranică extrajuncțională și (5) alte efecte extrajuncționale (de exemplu, efecte la nivelul reticulului sarcoplasmic). O evidență experimentală consi-

derabilă atestă faptul că atât IM, cât și acidul eicosatetrainoic au un mecanism de acțiune presinaptic, care implică, cel mai probabil, inhibiția eliberării ACh. Astfel, IM poate produce blocarea contracțiilor musculare fără ca aceasta să fie influențată în mod semnificativ de ACh (efectul nu este anulat de concentrații mari de ACh, acest fapt fiind foarte sugestiv pentru o blocare presinaptică a transmisiei influxului nervos). Mai mult, s-a observat că, în cazul unei concentrații de IM mult crescute peste  $16 \mu\text{g/ml}$ , răspunsurile la ACh pot fi, de asemenea, blocate, efect considerat a se produce prin mecanismele (4) și/sau (5) cu implicarea posibilă a unei inhibiții a fixării  $\text{Ca}^{2+}$ , care are loc totdeauna atunci când mușchiul neted este expus unor concentrații de IM mai mari de  $10^{-4} \text{ M}$  (1262). În schimb, blocarea contracțiilor musculare prin IM este anulată de fizostigmină și este interesant că, la grade echivalente de blocare a acestora, efectul fizostigminei de anulare a blocării este identic cu acela al morfinei. Fizostigmina nu are însă nici un efect asupra blocării acestor contracții induse de clorpromazină (475). Cum este bine stabilit că morfina acționează în această circumstanță prin inhibiția eliberării de ACh (1327, 1539), aceste observații arată că IM și morfina sînt echipotente în diminuarea eliberării de ACh și că efectul clorpromazinei de inhibiție a contracției musculare are un mecanism mult mai puțin specific decît acela al IM și morfinei. Se știe că, de fapt, fizostigmina, care este un puternic inhibitor al colinesterazelor, este nu numai antagonistul IM și al morfinei, ci al oricărei substanțe care blochează transmisia influxului nervos printr-un mecanism de inhibiție a eliberării de ACh (511). Cît privește  $\text{PGE}_1$ , s-a constatat că, deși este foarte eficientă în anularea inhibiției contracțiilor mușchiului neted intestinal induse de IM, ea nu este în stare să anuleze blocarea contracțiilor acestui mușchi produsă de atropină, ceea ce înseamnă că, în acest caz,  $\text{PGE}_1$  nu acționează asupra receptorilor ACh prin mărirea sensibilității lor la mediatorul chimic specific, așa cum s-a constatat că se întîmplă în cazul altor țesuturi. Această concluzie derivă și din faptul că  $\text{PGE}_1$  s-a dovedit a nu modifica semnificativ nici curba doză-răspuns, nici curba durată-răspuns (la ACh) a mușchiului neted intestinal. Creșterea amplitudinii contracțiilor acestui mușchi atropinizat, care apare sub acțiunea  $\text{PGE}_1$ , este mică (sub 30% față de



**Tabelul 13.** Dozele „prag“ hipotensoare ale  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGA}_1$ ,  $\text{PGA}_2$  și  $19\text{-OHA}_1$  eficiente în perfuzie intravenoasă la ciine și pisică (ng/kg/min) și injecție intravenoasă la iepure (ng/kg) [după Horton și Jones (797)].

Specia	$\text{PGE}_1$	$\text{PGA}_1$	$\text{PGA}_2$	$19\text{-OHA}_1$
Pisică	180	45	8	250
Ciine	440	370	110	—
Iepure	1000	6300	—	—

valorile de control), neconsistentă și, în mod cert, mult mai puțin importantă decât aceea care se produce când  $\text{PGE}_1$  acționează asupra mușchiului neted intestinal aflat sub acțiunea inhibitorilor sintetazei prostaglandinice. În sfârșit, pentru a completa seria de informații privind locul și mecanismul acțiunii prostaglandinelor la nivelul mușchiului neted intestinal, trebuie menționat că IM deprimă eliberarea ACh în repaus și numai ocazional are o astfel de acțiune asupra ei în cursul stimulării plexului nervos. Acest efect a fost evidențiat atât pe ileumul intact de cobai (238), cât și pe mușchiul ileal longitudinal izolat provenind de la același animal (511). IM în concentrație care produce o inhibiție a contracțiilor acestuia în proporție de aproximativ 80% deprimă eliberarea ACh în aproximativ aceeași proporție (75%) (511, 663, 872), efectul fiind anulat de  $\text{PGE}_2$  (663, 872). La fel ca și în cazul inhibitorilor sintetazei prostaglandinice, contracțiile mușchiului neted intestinal produse prin stimulare electrică nervoasă în condiții standard sînt blocate și de inhibitori ai receptorului prostaglandinic, de felul unui derivat al hidrazidei benzoxazepinei (1503) sau al substanței ECI-148 (556).  $\text{PGE}_1$  anulează acest efect, indiferent de intensitatea stimulilor electrici. Locul de acțiune al acestor compuși pare a fi presinaptic. Această presupunere se bazează pe faptul că blocarea contracțiilor mușchiului neted intestinal sub acțiunea lor are loc fără afectarea concomitentă semnificativă a acțiunii ACh exogene. Totuși, spre deosebire de IM și de acidul eicosatetrainoic, acești compuși prezintă o acțiune anti-ACh semnificativă la concentrații numai cu puțin mai mari decât acelea necesare pentru a produce o blocare de aproximativ 70% a contracțiilor mușchiului neted intestinal, iar atunci cînd acțiunea anti-ACh devine

manifestă, anularea de către  $\text{PGE}_1$  a blocării contracțiilor musculare induse de inhibitorii receptorului ACh este incompletă, ceea ce arată că acțiunea acestora nu este strict specifică.  $\text{CI}_{50}$  a acestor inhibitori este, practic, egală ( $10^{-5}$  M) (511).

Se știe de foarte mult timp că  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  sînt eliberate de diverse țesuturi ca răspuns la stimularea adrenergică (415, 420, 578, 736) și că, în același timp, ele inhibă răspunsurile a numeroase țesuturi la stimulare nervoasă (719, 733, 873, 1090, 1116, 1117). În cursul ultimilor ani, s-au acumulat observații care arată că prostaglandinele și endoperoxizii prostaglandinici pot influența neurotransmisia adrenergică atît la nivel prejoncțional, cît și la nivel postjoncțional (667, 729—731, 733, 847, 1477, 1618, 1633, 1640, 1815). Astfel, conform unor observații prilejuite de experiențe pe organe care răspund la stimulul adrenergic prin contracție (inimă, splină, vase deferente) (721, 725, 726, 729, 733, 736, 1635), ca și pe organe care răspund la acest stimul prin relaxare (stomac, intestin) (1, 728, 871, 1167, 1342, 1549),  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  operează asupra neurotransmisiei adrenergice prin inhibiția eliberării de NA la nivelul terminațiilor nervoase sau, mai precis, printr-un mecanism de *feed-back* negativ și modulează, pe această cale, răspunsul efectorului la impulsul nervos (719, 722, 1537, 1618, 1814). [Efectul inhibitor al  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  se extinde și la  $\beta$ -hidroxilaza dopaminei (96, 720, 1809).] Acest mecanism nu pare a fi însă implicat în influența pe care o au alte prostaglandine asupra neurotransmisiei adrenergice. Astfel, s-a raportat că, spre deosebire de  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  amplifică răspunsul vascular la stimulii nervoși adrenergici (10). (Asupra acestui fapt se va reveni mai jos.)

Însă, cu toate că există o considerabilă evidență experimentală *in vitro* care arată că unele prostaglandine acționează ca modulatori ai eliberării NA din terminațiile nervoase, există numai puține date furnizate de experiențe *in vivo* privitoare la această acțiune. Aceste date au fost obținute mai ales din experiențe în care au fost folosiți inhibitori ai sintetazei prostaglandinice. Astfel, s-a constatat că IM crește în mod substanțial presiunea sanguină arterială la iepure și că la șobolan el mărește excreția urinară de NA (69, 420, 867, 1628), ceea ce constituie o indicație indirectă, dar semnificativă, în sprijinul acestui me-



canism. Indicații ceva mai directe au fost obținute prin determinarea efectului IM asupra *turnover*-ului NA în diferite țesuturi la șobolan (553, 730). Astfel, s-a constatat că după tratament cu IM ( $5 \text{ mg/kg/zi} \times 2\frac{1}{2}$  zile) la șobolan *turnover*-ul  $\text{NA}^*$  crește cu 36 % în miocard, cu 35 % în splină, cu 32 % în glanda submandibulară și cu 4–17 % în două tipuri diferite de țesut adipos (730). Într-o largă serie de organe provenind de la specii animale diverse, anume splină, inimă, rinichi, artere, vase deferente, oviduct, prostaglandinele s-au dovedit a inhiba eliberarea NA consecutivă excitației nervoase simpatice, iar inhibitorii sintetazei prostaglandinice, inclusiv IM, s-au dovedit a avea un efect invers (731). Prin analogie cu aceste observații, aserțiunea potrivit căreia IM produce creșterile mai sus menționate ale *turnover*-ului NA în țesuturile de șobolan prin interceptarea unui mecanism de *feed-back* negativ, mediat de prostaglandine, al eliberării NA pe impuls nervos, devine foarte verosimilă.

În ceea ce privește endoperoxizii prostaglandinici ( $\text{PGG}_2$  și  $\text{PGH}_2$ ), care în anumite sisteme morfofuncționale cu bogată inervație adrenergică (în special, musculatura netedă vasculară și cea bronșică) sînt mai activi decît prostaglandinele „clasice” (673, 689), testarea pentru evaluarea efectelor lor asupra neurotransmisiei adrenergice (efectuată pe vase deferente de cobai) a arătat că, în mod paradoxal, în concentrații de  $10 \text{ ng/ml}$ , ei sînt mult mai puțin eficienți decît  $\text{PGE}_2$  în inhibarea eliberării NA induse de stimularea electrică nervoasă. La aceeași concentrație,  $\text{PGD}_2$  este, practic, inactivă, dar produce un efect de aceeași intensitate ca și acela al  $\text{PGE}_2$ , dacă se folosește o concentrație de 1000 ori mai mare ( $10 \text{ } \mu\text{g/ml}$ , față de  $10 \text{ ng/ml}$ ) (fig. 40). Este însă greu de delimitat efectul  $\text{PGG}_2$  și acela al  $\text{PGH}_2$  de efectul  $\text{PGE}_2$ , dat fiind că acești endoperoxizi prostaglandinici se transformă foarte rapid în  $\text{PGE}_2$  [s-a observat că preincubarea lor timp de 20 minute la  $37^\circ\text{C}$  mărește în mod semnificativ acțiunea lor inhibitorie asupra eliberării NA în vasele deferente de cobai (730)].

Ceea ce a fost descris în detaliu mai sus privitor la eliberarea NA din terminațiile nervoase constituie doar unul dintre cele două mecanisme ale reglării locale, de tip *feed-*

\*Calculat după formula  $kC_0$ , unde  $k$  este constanta pentru rata fracționată a *turnover*-ului, iar  $C_0$  este nivelul de *steady state* a NA (378).

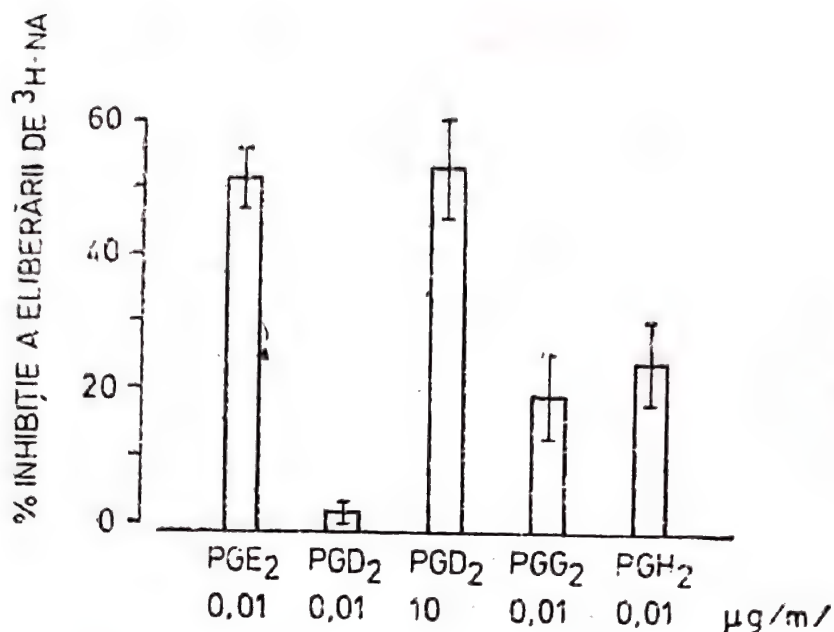


Fig. 40. Vase deferente de cobai superfuzate și preincubate cu (<sup>3</sup>H)—NA. Efectele inhibitorii ale PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGG<sub>2</sub> și PGH<sub>2</sub> asupra eliberării de (<sup>3</sup>H)—NA induse prin stimulare nervoasă transmurală (10 Hz, 300 impulsuri, 1 ms, voltaj supramaximal). Valori medii ± E.S.M. [după Hedqvist (730)].

-back, a acestui proces și anume acela în care intervin prostaglandinele. El constă, așadar, în eliberarea de PGE<sub>1</sub> și PGE<sub>2</sub> din anumite componente celulare, ca urmare a stimulării nervoase simpatice. La rândul lor, aceste prostaglandine inhibă eliberarea NA pe impuls nervos. Acest mecanism a fost numit mecanism de *feed-back* PGE-dependent (716, 719, 796, 1814). Cel de-al doilea mecanism nu reclamă intervenția vreunei prostaglandine din seria E și a fost numit mecanism de *feed-back* PGE-independent (494, 506, 507, 660, 941, 1013, 1614—1617). Pe scurt, acest al doilea mecanism cuprinde următoarea secvență de fenomene: substanțe simpatomimetice, inclusiv NA, deprimă secreția de mediator chimic adrenergic, iar substanțe α-adrenolitice o măresc prin acțiune directă asupra α-adrenoreceptorilor. Acționând asupra acestor receptori, NA eliberată *per se* mediază un mecanism de control, de tip *feed-back*, al eliberării sale. Una din problemele de fond pe care le-a ridicat descrierea acestor două mecanisme de *feed-back* a fost aceea de a se stabili dacă, din punct de vedere funcțional, ele sînt independente unul față de celălalt sau se constituie într-unul și același mecanism, implicînd simultan NA, α-adrenoreceptorii și prostaglandinele. Pen-



tru elucidarea acestei probleme, s-a recurs la utilizarea unor substanțe stimulante ale  $\alpha$ -adrenoreceptorilor (oximetazolina) și/sau substanțe blocante ale acestor receptori (fentolamina) în experiențe în care sinteza de prostaglandine a fost, în prealabil, blocată cu IM. Astfel, IM [care chiar în doze mici (0,5–2,0 mg/kg/zi) s-a dovedit a mări excreția urinară de NA la șobolan, probabil prin inhibiția sintezei de prostaglandine (867)], s-a dovedit, de asemenea, în stare să abolească „producția” de prostaglandine a inimii izolate de iepure în cursul stimulării nervoase simpatice (318). Însă, nici perfuzia concomitentă, nici pretratamentul asociat cu perfuzia concomitentă de IM nu pot influența răspunsul nervilor simpatici la oximetazolină și fentolamină (1618, 1631), ceea ce sugerează că prostaglandinele nu sînt implicate într-o măsură majoră nici în inhibiția eliberării NA, consecutivă stimulării adrenergice sau acțiunii substanțelor simpatomimetice, nici în facilitarea ei produsă de agenți  $\alpha$ -adrenolitici. Pe de altă parte, s-a constatat că „supraproducția” de NA în inima izolată de iepure (fenomen produs prin stimulare electrică simpatică) crește, dacă sinteza de prostaglandine a fost în prealabil blocată (318). Aceste observații sînt concordante cu ipoteza potrivit căreia prostaglandinele mediază un mecanism de *feed-back* negativ al eliberării NA, distinct de mecanismul de *feed-back* al eliberării ei în care sînt participanți numai NA și receptorii  $\alpha$ -adrenergici. Cele două mecanisme par a evolua paralel, dat fiind că fentolamina s-a dovedit a amplifica eliberarea NA mai mult decît o face IM și se pare că mecanismul de *feed-back* al controlului eliberării NA PGE-independent este mai eficient în reglarea eliberării NA, așa cum reiese din rezultatele a numeroase experiențe pe țesuturi diverse (414, 1501, 1618). Nu este însă exclus ca substanțe  $\alpha$ -adrenolitice să mărească eliberarea NA prin prevenirea eliberării prostaglandinelor (719). În acest caz,  $\alpha$ -adrenoreceptorii ar fi implicați în ambele tipuri de mecanisme de control local al eliberării NA, iar secvențele etapelor acestor două mecanisme paralele ar fi următoarele: (1) mecanismul de *feed-back* negativ PGE-dependent = eliberarea NA  $\rightarrow$  stimularea  $\alpha$ -adrenoreceptorilor  $\rightarrow$  eliberarea prostaglandinelor  $\rightarrow$  acțiunea prostaglandinelor asupra terminațiilor nervoase  $\rightarrow$  inhibiția eliberării NA; (2) mecanismul de *feed-back* negativ PGE-independent = eliberarea NA  $\rightarrow$  stimularea  $\alpha$ -adrenoreceptorilor  $\rightarrow$  inhibiția



eliberării NA. Așadar,  $\alpha$ -adrenoreceptorii sînt implicați atît în mecanismul de *feed-back* negativ PGE-independent, cît și în cel PGE-dependent (683, 1618, 1639). Observații rezultînd din experiențe *in vitro* pe mușchi scheletic de vițel (545, 1641), miocard de iepure (318, 868, 1501, 1814), splină de pisică (716), iepure (445) și cîine (414), vase deferente de cobai (845, 1637) și vase sanguine de cobai (1477) și om (1640) au evidențiat existența ambelor tipuri de mecanisme în aceeași structură anatomică. De asemenea, unele studii *in vivo* demonstrează aceste mecanisme de control al eliberării NA (729). Trebuie însă subliniat faptul că există diferențe cantitative considerabile între neuronii adrenergici ai diverselor țesuturi cu privire la importanța relativă a acestor mecanisme de control. De exemplu, în timp ce în miocardul de iepure și în vasele deferente de cobai mecanismul de *feed-back* negativ PGE-independent este dominant (1435, 1448), în vasele sanguine de om aceste mecanisme par a avea importanță egală (1448). Explicația acestei diferențe pare a fi faptul că, datorită deosebirilor micromorfologice în organizarea joncțiunilor neuroefectoare, concentrația perineuronală a NA în vasele sanguine este considerabil mai mică decît în vasele deferente și miocard (809, 845, 1633). Generalizînd, s-ar putea spune că, în timp ce  $\alpha$ -adrenoreceptorii care mediază controlul PGE-independent al eliberării NA sînt sensibili (și răspund efectiv) la concentrații destul de scăzute de NA (ceea ce face ca ei să poată fi activați la o distanță considerabilă de sursa principală de NA), eliberarea de prostaglandine implicată în mecanismul de control al secreției NA este aproape exclusiv mediată de  $\alpha$ -adrenoreceptori joncționali, cu prag înalt, localizați probabil în arii mai restrînse și mai apropiate de sursele primare de NA, foarte probabil în spațiile sinaptice, unde concentrația locală, de vîrf, a NA atinge niveluri foarte ridicate (845, 1633). Cu alte cuvinte, s-ar putea spune că mecanismul de control PGE-dependent al eliberării NA este declanșat, în special, de  $\alpha$ -adrenoreceptorii „joncționali”, cu prag înalt (1641), pe cînd cel PGE-independent poate fi declanșat, cel puțin în mod echivalent, de  $\alpha$ -adrenoreceptorii „extrajoncționali”, cu prag scăzut (683, 1641). În sfîrșit, s-ar putea spune că exemplele menționate mai sus în legătură cu diferențele dintre mecanismele de control al eliberării NA pot ilustra nu numai diferențe între țesuturi



diverse, ci și diferențe între specii de animale. Astfel, s-a raportat recent că  $PGE_1$  și  $PGE_2$  produc un efect inhibitor asupra joncțiunii neuroefectoare adrenergice din vascularizația renală și mezenterică la iepure, în timp ce la șobolan ele facilitează neurotransmisia în nervii adrenergici ai aceluiași zone și că inhibiția sintetazei prostaglandinice facilitează transmisia adrenergică în primul caz și o inhibă în cel de-al doilea caz (1116, 1117).

Eforturile de a stabili existența unui mecanism similar de *feed-back* în segmentul parasimpatic al sistemului nervos vegetativ nu au dat rezultatele scontate (1815), deși premise concrete ale unei astfel de presupuneri există: eliberarea de ACh este influențată de prostaglandine exogene din seria E, iar stimularea nervului vag declanșează eliberarea de prostaglandine din această serie. (Observația pare a fi însă validă numai pentru inimă, nu și pentru alte organe.) Totuși, inhibiția sintezei de prostaglandine s-a dovedit a nu afecta răspunsul mecanic al inimii de iepure la stimularea nervului vag (1815), ceea ce poate însemna că eliberarea de ACh rămâne neschimbată în acest caz. Constatarea ar putea fi explicată prin aceea că, în comparație cu NA, ACh este un stimulator slab al sintezei de prostaglandine din seria E și că, după stimulare parasimpatică, cantitatea de mediator chimic este insuficientă pentru declanșarea sintezei de prostaglandine, ceea ce îndreptățește ideea că efectul lor asupra eliberării ACh are mai curând o semnificație farmacologică decât una fiziologică.

Spre deosebire de  $PGE_1$ ,  $PGE_2$  și endoperoxizii prostaglandinici,  $PGF_{2\alpha}$  s-a dovedit a facilita neurotransmisia adrenergică. Ea produce vasoconstricție periferică la câine, acest efect fiind abolit prin denervarea prealabilă a vaselor sanguine (451). De asemenea, ea produce vasoconstricție reflexă în zona plantară și în mușchiul *gracilis* și creșterea răspunsurilor presoare la stimularea nervoasă în artera tibială și ramurile ei terminale, fără a afecta răspunsurile lor la NA (250). La aceste dovezi în sprijinul facilitării transmisiei influxului nervos în nervii adrenergici de către  $PGF_{2\alpha}$  (care, logic, ar putea fi socotite și ca dovezi indirecte privind creșterea concomitentă a eliberării NA la nivelul terminațiilor nervoase respective), se adaugă observații mai concludente obținute *in vitro* pe rinichiul de iepure. Astfel, s-a constatat că stimularea nervoasă renală provoacă creșterea rezistenței vasculare intrarenale și a concentrației



NA în perfuzatul efluent și că administrarea  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în perfuzatul affluent amplifică răspunsul vascular renal la stimulare nervoasă (efectul este dependent de doză), fără a influența „producția” renală de NA, atunci când doza de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este mică ( $0,1 \mu\text{g/ml}$ ), dar deprimând-o considerabil atunci când doza de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este mare ( $1,0 \mu\text{g/ml}$ ). Este cert că inhibiția eliberării NA în rinichi în acest caz nu este secundară vasoconstricției, pentru că ea se menține și după administrare de fenoxibenzamină ( $1 \mu\text{g/ml}$ ), despre care se știe că abolește răspunsurile vasoconstrictoare. Rezultate similare au fost obținute și în experiențe pe vase deferente de cobai. Astfel,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ( $0,05-0,50 \mu\text{g/ml}$ ) s-a dovedit a amplifica răspunsul contractil al acestora și a deprima eliberarea de NA consecutivă stimulării nervoase transmurale, fenoxibenzamina fiind incapabilă să înlăture efectul inhibitor al  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , care pare a acționa la nivel prejoncțional (730). Vasoconstricția ca răspuns la acțiunea  $\text{PGF}_{2\alpha}$  a fost evidențiată și în pancreasul de șobolan (667, 1514) și de câine (593) și este interesant că  $\text{PGE}_2$  are un efect similar asupra vascularizației pancreatice la șobolan ( $\text{PGE}_1$  induce un răspuns bifazic, constituit de o vasoconstricție inițială și o ușoară vasodilatație consecutivă acesteia) (fig. 41). Efectul vasoconstrictor al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGE}_2$ , evidențiat în acest organ, pare a se datora unei acțiuni directe a lor asupra mușchiului neted vascular mai curînd decît eliberării NA sau stimulării  $\alpha$ -adrenoreceptorilor, dat fiind că nici simpatectomia chimică realizată cu 6-hidroxi-dopamină, nici blocarea acestor receptori cu fenoxibenzamină nu modifică efectul vasoconstrictor al acestor prostaglandine. [În ceea ce privește  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , au fost raportate și date contradictorii asupra acestui efect (1514).] Pe lîngă efectul lor direct asupra mușchiului neted vascular din pancreasul de șobolan, aceste prostaglandine influențează, de asemenea, răspunsurile vasoconstrictoare la stimularea adrenergică în pancreasul perfuzat *in situ* la același animal:  $\text{PGE}_1$  reduce aceste răspunsuri chiar atunci cînd se folosesc doze care nu influențează presiunea bazală de perfuzie, în timp ce  $\text{PGE}_2$  deprimă aceste răspunsuri numai atunci cînd se folosesc doze care măresc presiunea bazală de perfuzie (667). În splina de câine,  $\text{PGE}_2$  [care a fost identificată în sîngele efluent după stimulare nervoasă splenică (415)], nu are decît efecte nesemnificative asupra mușchiului neted vascular și capsular splenic sau asupra răspunsu-



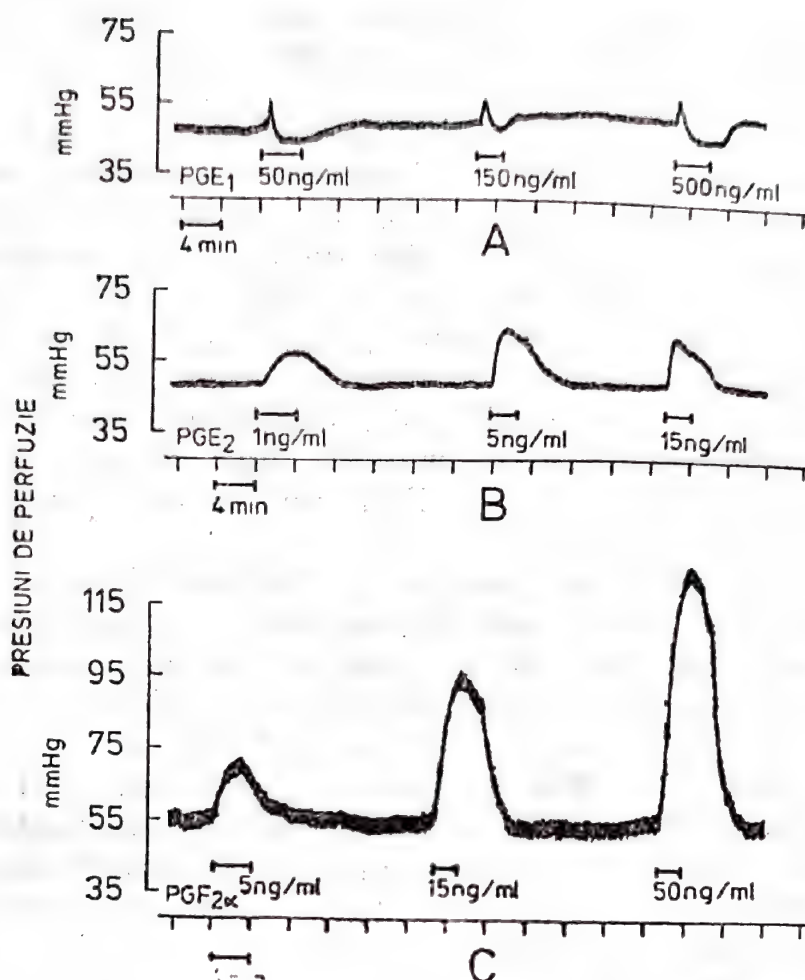


Fig. 41. Efectele  $PGE_1$  (A),  $PGE_2$  (B) și  $PGF_{2\alpha}$  (C) asupra presiunii bazale de perfuzie în pancreasul izolat de șobolan. Fiecare traseu reprezintă răspunsuri ale unor preparate diferite [după Hamamdzić și Malik (667)].

rilor acestora la catecolamine, atunci când ea este injectată în artera splenică (416), în timp ce  $PGF_{2\alpha}$  [care este, de asemenea, eliberată din splină prin stimulare nervoasă splenică (578)] potențează contracția splenică indusă prin stimulare nervoasă, dar nu influențează deloc contracția splenică provocată de NA exogenă (417). În schimb, în splina de pisică,  $PGE_2$  s-a dovedit a deprimă considerabil răspunsul vasomotor și capsular splenic la stimulare nervoasă splenică și a reduce, de asemenea în mod considerabil, eliberarea de NA în această circumstanță (716–718, 721), ceea ce sugerează că  $PGE_2$  eliberată în zona post-sinaptică în urma stimulării nervoase (1154) acționează în zona presinaptică pentru a reduce cantitatea de mediator chimic eliberată ca răspuns la stimularea nervoasă prelungită. Un fapt interesant de semnalat tocmai pentru

că are un caracter derutant este acela că  $PGE_1$  și  $PGE_2$  nu inhibă, ci potențează răspunsurile adrenergice în vascularizația renală și mezenterică la șobolan (1116, 1117), fapt imposibil de explicat prin vreunul din cele două tipuri de mecanisme de *feed-back* descrise mai înainte, dar care demonstrează însă că efectele lor asupra dispozitivului neuroefector adrenergic variază de la o arie vasculară la alta ale aceleiași specii animale (667). Așadar,  $PGF_{2\alpha}$  și, numai în anumite arii vasculare,  $PGE_1$  și  $PGE_2$  pot facilita răspunsurile efectoare la stimulul nervos adrenergic, nemodificînd deloc sau, mai mult, deprimînd eliberarea NA la nivelul terminațiilor nervoase, fapt ce n-ar putea fi interpretat altfel decît ca fiind un proces predominant postjoncțional.

Eliberarea NA, ca urmare a declanșării potențialului de acțiune în nerv, este dependentă, în mod strict, de concentrația de  $Ca^{2+}$  și se consideră că depolarizarea terminației nervoase permite pătrunderea în interiorul axonului a acestui ion, care — la rîndul lui — provoacă expulzia „focală” a NA în spațiul joncțional (811, 1560).  $Ca^{2+}$  interacționează în mod evident cu prostaglandinele din seria E în realizarea efectului lor inhibitor asupra eliberării NA. Astfel, s-a constatat că creșterea concentrației  $Ca^{2+}$  în lichidul de perfuzie a splinei de pisică abolește acțiunea inhibitoare a acestor prostaglandine asupra eliberării NA și restaurează ritmul normal al acestui proces (719). Aceeași interacțiune a fost semnalată și în experiențe pe vase deferente de cobai, la care s-a constatat că efectul inhibitor al prostaglandinelor din seria E asupra eliberării NA crește progresiv, pe măsura scăderii concentrației  $Ca^{2+}$  în mediul ambiant (723, 727, 1630, 1634). Este foarte interesant de notat că eliberarea NA indusă de tiramină, care este un proces independent de prezența  $Ca^{2+}$ , nu este afectată de prostaglandinele din această serie (719). De asemenea, este de remarcat că în prezența TEA sau a  $Rb^+$  (ionii de tetraetilamoniu și de rubidiu sînt considerați a crește influxul de  $Ca^{2+}$  în fibra nervoasă în cursul potențialului de acțiune), efectul inhibitor al  $PGE_2$  asupra eliberării NA este semnificativ redus în vasele deferente de cobai (729, 732). Această observație este total concordantă cu creșterea considerabilă a eliberării evocate a NA în splina de pisică sub acțiunea acestor ioni (940, 1686). Este posibil ca acest ultim fenomen să aibă semnificația unei eliberări crescute



a NA pe impuls nervos mai curînd decît semnificația unei dispoziții modificate a NA după eliberarea ei, dat fiind că efectele TEA și  $Rb^+$  se mențin după blocarea mecanismelor de captare a NA (729). În legătură cu aceasta, este de subliniat că acțiunea inhibitorie a  $PGE_2$  asupra eliberării NA pe impuls nervos este diminuată prin creșterea frecvenței impulsurilor (552, 723, 1636) și că scurtarea intervalului dintre acestea este o cauză a rămîinerii unor concentrații mai mari de  $Ca^{2+}$  în structurile implicate în eliberarea NA la nivelul axonului (916). Mai mult, s-a raportat că  $PGE_1$  inhibă captarea de  $Ca^{2+}$  de către membranele celulare (18, 288, 947, 1405), ceea ce a determinat pe unii cercetători (947) s-o numească „ionofor de calciu”. Creșterea eliberării NA prin prelungirea potențialului de acțiune în nerv a fost explicată prin creșterea influxului de  $Ca^{2+}$  în axon (811, 914, 915), iar TEA și  $Rb^+$  s-au dovedit a prelungi acest potențial de acțiune (106, 963), astfel încît efectul stimulant al acestora asupra eliberării evocate de NA poate fi corelat foarte bine cu acțiunea asupra influxului de  $Ca^{2+}$ . O explicație alternativă cu privire la efectul stimulant al TEA și  $Rb^+$  asupra eliberării NA la nivelul terminațiilor nervoase este aceea a lui Kirpekar și colab. (940), care incriminează în acest efect capacitatea acestor substanțe de a inactiva canalele de  $K^+$  (917) și presupun că efluxul de  $K^+$  indus de potențialul de acțiune în nerv controlează eliberarea NA prin modularea influxului de  $Ca^{2+}$  în axon. Nu există însă decît puține date referitoare la faptul că TEA și  $Rb^+$  interacționează cu  $PGE_2$  la nivelul canalelor de  $K^+$ , iar cele care există nu sînt suficient de convingătoare. Astfel, în experiențele lui Kirpekar și colab. (940) atît concentrația de TEA de 1 mM, cît și concentrația de TEA de 10 mM s-au dovedit a produce un efect similar asupra eliberării NA (creștere maximă), un efect identic fiind obținut și de Hedqvist (729) în prezența a 2 mM de TEA. Este de presupus că aceasta indică o inactivare completă a canalelor de  $K^+$ , așa cum se întîmplă și în cazul nervilor colinergici (757, 917). Pe de altă parte, s-a constatat că  $PGE_2$  inhibă în mod remarcabil eliberarea NA indusă de  $K^+$  (1632). Prin urmare, efectul TEA și al  $Rb^+$  asupra inhibiției eliberării NA produse de  $PGE_2$ , la fel ca și efectul creșterii duratei impulsului nervos asupra acestui proces, pare a-și găsi cea mai bună explicație într-o acțiune a acestor ioni asupra permeabilității

membranei celulare pentru  $\text{Ca}^{2+}$ , acțiune care ar permite intrarea unor mari cantități de  $\text{Ca}^{2+}$  în axon (729). Astfel fiind privite lucrurile, s-a presupus că TEA și  $\text{Rb}^+$ , ca și creșterea duratei impulsului nervos, ar putea contracara efectul inhibitor al  $\text{PGE}_2$  secundar eliberării crescute a NA pe impuls nervos. Această posibilitate a fost însă exclusă de constatarea că fenoxibenzamina, care induce o „supraproducție” de NA de același ordin ca aceea indusă de oricare dintre substanțele mai sus menționate, nu poate anula sau preveni efectul inhibitor al  $\text{PGE}_2$ , ci, dimpotrivă, îl potențează (fig. 42) și că efectul ei potențator asupra eliberării NA provocate de stimularea nervoasă se menține după blocarea mecanismelor de captare a NA (de exemplu, cu desipramină sau normetanefrină), ceea ce ar avea, cu multă probabilitate, semnificația unei eliberări crescute de NA pe impuls nervos prin blocarea  $\alpha$ -adrenoreceptorilor pre-joncționali (494, 508, 723, 726, 1617, 1636). Creșterea răspunsului la acțiunea inhibitorie a  $\text{PGE}_2$  după blocarea  $\alpha$ -adrenoreceptorilor pune sub semnul întrebării unele opinii în această problemă. Astfel, Stjärne (1638) este de părere că  $\alpha$ -adrenoreceptorii pre-joncționali controlează eliberarea NA prin

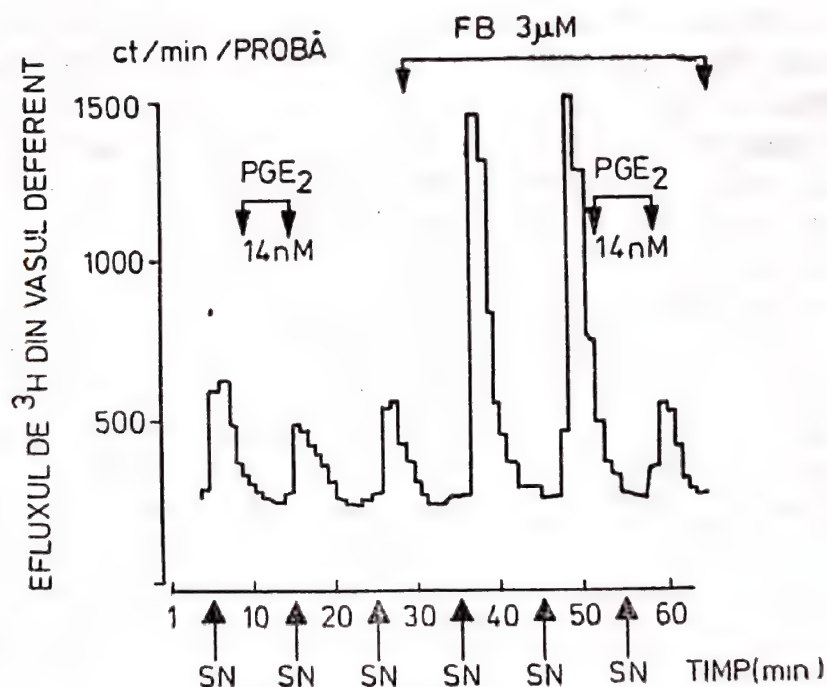


Fig. 42. Vas deferent de cobai perfuzat continuu, încărcat cu ( $^3\text{H}$ )—NA. Efectul  $\text{PGE}_2$  asupra eliberării ( $^3\text{H}$ )—NA prin stimulare nervoasă (SN) transmurală (5 Hz, 1 ms, 450 impulsuri) înainte și după tratament cu fenoxibenzamină (FB) [după Hedqvist (729)].



restricția disponibilității de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular pentru mecanismul secretor, dar, dacă aceasta ar fi realitatea, inhibiția  $\alpha$ -adrenoreceptorilor prin fenoxibenzamină, care este, logic, echivalentă cu creșterea concentrației ambiante de  $\text{Ca}^{2+}$ , ar trebui să contracareze acțiunea inhibitorie a  $\text{PGE}_2$  și nu să producă — așa cum s-a arătat mai sus — un efect opus. Alt aspect al acestui fenomen este acela că inhibiției sintezei prostaglandinelor s-au dovedit a amplifica efectul inhibitor al  $\text{PGE}_2$  asupra eliberării NA (552, 726) și că fenoxibenzamina este, de fapt, capabilă să inhibe eliberarea de prostaglandine indusă de stimularea nervilor simpatici (414). Totuși, o astfel de acțiune nu poate explica sensibilitatea crescută la  $\text{PGE}_2$  în prezența fenoxibenzaminei, de îndată ce, așa cum demonstrează unele date recente (729), ea se menține după blocarea prin IM a formării locale de prostaglandine. Însă, indiferent dacă este mărită concentrația ambiantă de  $\text{Ca}^{2+}$  sau frecvența impulsurilor nervoase ori este prelungită durata acestora sau sînt administrate TEA și  $\text{Rb}^+$ , are loc o depresiune a acțiunii inhibitorii a  $\text{PGE}_2$  asupra eliminării evocate de NA din celulă, iar numitorul comun al tuturor acestor tratamente diferite nu pare a fi altceva decît disponibilitatea crescută de  $\text{Ca}^{2+}$  la nivelul structurilor axonice active responsabile de eliberarea NA. Prin urmare, este foarte probabil ca prostaglandinele seriei E să intervină în procesul de eliberare a NA prin împiedicarea  $\text{Ca}^{2+}$  de a ajunge la aceste structuri.

Depolarizarea nervilor adrenergici ai epifizei de șobolan, provocată de  $\text{K}^+$  sau ouabaină în experiențe *in vitro*, are ca urmare o creștere remarcabilă a concentrației de GMPc [O'Dea și Zatz, cit. (96)]. Răspunsul GMPc în acest caz se produce printr-o acțiune presinaptică, este stereospecific (față de NA) și este dependent de doza de  $\text{Ca}^{2+}$ . Substanțele blocante ale  $\alpha$ -adrenoreceptorilor s-au dovedit în stare să blocheze și stimularea GMPc în epifiza de șobolan care are loc în aceste circumstanțe. Nu este stabilit dacă creșterea GMPc în terminațiile nervoase adrenergice produse prin stimulare nervoasă sau prin NA se înscrie în cele două tipuri de mecanisme de control al eliminării NA din celulă, descrise mai înainte și dacă ea se află în vreo relație cu prostaglandinele din seria E.

Aceeași incertitudine domnește deocamdată și în problema relației dintre prostaglandine și secreția medulosupra-



renaliană de catecolamine. Eliberarea de prostaglandine la nivelul glandei suprarenale este considerată a fi un răspuns la o acțiune colinergică și se însoțește de secreție de catecolamine. Relația dintre aceste două procese este însă discutabilă (1154), dat fiind că (1) nicotina provoacă hipersecreție de catecolamine din medulara suprarenalei fără o eliberare concomitentă de prostaglandine (790), (2) după administrare intraarterială (în medulosuprarenală) la pisică, nici  $\text{PGE}_1$ , nici  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu provoacă eliberarea de catecolamine și (3) la câine, secreția de catecolamine, evidențiată după administrarea de  $\text{PGE}_1$ , este abolită prin secționarea măduvei spinării (922).

În legătură cu efectele prostaglandinelor din seria E asupra inervației periferice trebuie semnalat, de asemenea, că recent au fost prezentate date în sprijinul unei ipoteze, potrivit căreia ele ar fi responsabile de așa-numita *rebound contraction* consecutivă stimulării nervilor inhibitori ne-adrenergici și necolinergici („nervi purinergici”) (263, 871).

În sfârșit, așa cum reiese din experiențe cu  $\text{PGE}_1$ , prostaglandinele acestei serii nu par a avea o acțiune detectabilă asupra transmisiei sinaptice în ganglionul cervical superior (921), ceea ce, în accepția a numeroși cercetători (416, 1154, 1426, 1623, 1624), exclude posibilitatea ca ele să joace rolul unui mediator chimic veritabil la nivelul sinapselor periferice.

### Efecte asupra terminațiilor nervoase senzitive

În studii foarte vechi (790), s-a arătat că terminațiile nervoase senzitive din pielea umană nu sînt impresionate de  $\text{PGE}_1$  decît dacă se folosesc concentrații foarte mari (100  $\mu\text{g/ml}$ ), cu toate că alte substanțe care, ca și  $\text{PGE}_1$ , au acțiune stimulantă asupra mușchiului neted, cum sînt 5-HT și bradikina, provoacă o senzație dureroasă atunci cînd sînt aplicate pe suprafața unei vezicule cutanate deschise la om. Precursorii prostaglandinelor, AA și acidul (di)homo- $\gamma$ -linolenic, sînt doar cu puțin mai activi decît  $\text{PGE}_1$  în acest test (802).

De asemenea, s-a observat că stimularea antidromică a nervului trigemen produce mioză de lungă durată și vasodilatație în anexele globului ocular, ambele efecte avînd loc și după pretratament cu atropină (795). În legătură cu



această mioză, este interesant de reamintit că substanța farmacologic activă din extractul apos de iris de iepure, pe care Ambache (37—39) a numit-o irină, care la puțin timp după descrierea ei pentru prima dată a fost omologată cu un hidroxiacid din creier (40) și care produce deopotrivă contracția mușchiului ciliar și a mușchiului neted intestinal, este, de fapt, un amestec de diferite prostaglandine, în special  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (74, 1733, 1781), dintre care unele ( $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$ ) s-au dovedit a avea efecte remarcabile asupra ochiului (mioză, hiperemie, creșterea presiunii intraoculare, creșterea concentrației proteinei plasmoidice din umoarea apoasă), atunci când sînt injectate chiar în doze mici (0,01—0,10  $\mu\text{g}$ ) în camera anterioară (135, 1250, 1780, 1782). De asemenea, este interesant de semnalat că mioza produsă la pisică după injectarea intraoculară de  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  este rezistentă la atropină și ezerină (1669), ceea ce face plauzibilă presupunerea că prostaglandinele ar putea fi responsabile de efectele stimulării antidromice a nervului trigemen (795). Datele privitoare la efectele *in vivo* ale prostaglandinelor asupra pupilei sînt, într-o anumită măsură, contradictorii (probabil în funcție de specia animală, doza de prostaglandine și modul de administrare), dar este neîndoielnic faptul că ele joacă un rol important în fiziologia și patologia ochiului, dat fiind că (1) numeroase experiențe la animale au arătat că stimuli mecanici (350) sau alți stimuli chimici decît prostaglandinele (1326) pot provoca aceleași modificări la nivel ocular ca și ele, (2) prostaglandinele sînt constituenți normali ai umorii apoase (1669), iar concentrația lor crește în această umoare la bolnavii cu uveită acută anterioară (465) și (3) experiențe pe iris bovin izolat, aton (1383) și pe iris izolat de iepure (1669) au arătat că  $\text{PGE}_2$  contribuie la menținerea tonusului mușchiului său. Cercetări recente ale lui Takats (1669) au arătat că  $\text{PGE}_2$  este de cinci ori mai activă decît ACh în producerea contracției sfincterului pupilar la iepure și au făcut *in vitro* demonstrația faptului că ea nu acționează asupra receptorilor colinergici [fapt sugerat, dealtfel, și de observații mai vechi *in vivo* (40)], iar cercetări, de asemenea recente, ale lui Neufeld și Page (1249) confirmă și în cazul irisului ipoteza mecanismului de *feed-back* negativ de reglare a transmisiei neuromusculare adrenergice (719, 724).

Într-o corelație evidentă cu această ipoteză este și presupunerea că  $\text{PGE}_1$  ar acționa asupra receptorilor din re-



giunea sinusului carotidian (acțiune pe seama căreia este pus efectul ei hipotensor) (889). Această presupunere este foarte verosimilă, dat fiind că răspunsul hipotensor la  $\text{PGE}_1$ , injectată în artera carotidă comună, poate fi prevenit sau anulat prin secționarea nervului sinusal (795).

## Sistemul cardiovascular

### Efecte asupra funcțiilor miocardului

Unele prostaglandine din seria E ( $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$ ) afectează funcțiile miocardului, fie direct, fie indirect, prin intermediul inervației sale autonome. Efectele lor asupra miocardului par a fi determinate de specia animală (180, 183, 493, 737, 1756); există însă opinii conform cărora nu toate diferențele semnalate în această privință între specii sînt reale, ele fiind explicabile mai curînd prin diferențe de condiții experimentale (1677). La cobai și broască,  $\text{PGE}_1$  s-a dovedit a stimula contractilitatea miocardului (180, 1202), în timp ce la șobolan un astfel de efect este mai evident pentru  $\text{PGF}_{1\alpha}$  (1756) decît pentru  $\text{PGE}_1$  (180, 1756).  $\text{PGE}_1$  nu pare a influența în mod direct contractilitatea miocardului la pisică (180) și iepure (1775). Asupra miocardului canin,  $\text{PGE}_1$  exercită, de asemenea, o acțiune inotropă pozitivă, direct, atît în condiție normală, cît și sub anestezie generală (1240) sau pe preparate inimă-plămîn (913). Acest efect este prevenit sau anulat prin tratament cu substanțe  $\beta$ -adrenoblocante (cu toate că efectul hipotensor persistă) (1154), ceea ce înseamnă că la cîine sistemul nervos autonom al miocardului este implicat în producerea efectului  $\text{PGE}_1$  asupra contractilității lui (150). La iepure (737) și cobai (120, 820), acțiunea principală a  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  asupra inimii pare a fi inhibiția automatismului, ca urmare a inhibiției eliberării mediatorului chimic (735, 1501). În experiențe pe miocard atrial de cobai, s-a constatat că aceste prostaglandine au un efect deprimant asupra  $\beta$ -receptorilor adrenergici cardiaci (120, 183), un efect care n-a fost confirmat în alte experiențe pe miocard atrial provenind de la aceeași specie (820) și nici n-a fost evidențiat în miocardul altor specii (de exemplu, la iepure)





(737). Mai mult, s-a raportat că  $PGE_1$  nu influențează efectele hemodinamice ale NA la câini vagotomizați (1240), în timp ce  $PGE_2$  deprimă efectul cronotrop pozitiv al izoprenalinei și amplifică performanța miocardică realizată de acest agent simpatomimetic în inima canină *in situ* (1525). Aceste observații, ca și alte observații experimentale [pe șobolani, cobai, pisici și câini (548, 550, 1186, 1856)] și observații clinice (1123), au condus la concluzia că prostaglandinele endogene și precursorii lor ar putea constitui un grup important de factori antiaritmici cardiaci fiziologici. Recent, Endoh (493) a demonstrat însă că  $PGE_1$  (1–1000 ng), administrată intraarterial în mușchiul papilar al unui preparat mușchi papilar-nodul sinusal de inimă canină, perfuzat cu sînge, produce o creștere, dependentă de doză, a tensiunii mușchiului papilar și a raportului  $dT/dt$  al acestui mușchi. Acest efect s-a dovedit a nu fi inhibat de agenți blocați ai  $\beta$ -adrenoreceptorilor (pindolol). Injectată în nodulul sinusal,  $PGE_1$  (3–300 ng) nu este însă în stare să modifice ritmul contracțiilor mușchiului papilar în acest preparat. La concentrații sanguine de  $4,4 \cdot 10^{-9}$  pînă la  $1,7 \cdot 10^{-7}$  M,  $PGE_1$  s-a dovedit a potența răspunsurile inotrope pozitive la NA, ca și răspunsurile la  $Ca^{2+}$ . Influența  $PGE_1$  asupra efectului inotrop pozitiv al stimulării nervoase perivasculară pare a avea însă o semnificație ambiguă:  $PGE_1$  potențează acest efect în majoritatea cazurilor, dar îl reduce în aproximativ o treime dintre ele. În același timp,  $PGE_1$  în concentrații similare aceloră din sînge s-a dovedit a deprima răspunsurile cronotrope pozitive la NA și dopamină. Pe de altă parte, la câinele anesteziat s-a constatat, de asemenea, că  $PGE_1$  are o acțiune cronotropă pozitivă, care urmează totdeauna unei hipotensiuni arteriale, acest efect fiind inhibat de agenți blocați ai transmisiei nervoase ganglionare ori rezerpină (297) sau propranolol (1240). Cum injectată direct în nodulul sinusal,  $PGE_1$  nu induce un răspuns cronotrop (493), înseamnă că efectul cronotrop pozitiv evidențiat după administrarea ei intravenoasă nu este un efect direct, ci un răspuns reflex, provocat de scăderea tensiunii arteriale. Este interesant de subliniat că efectele  $PGE_1$  asupra inimii canine izolate, perfuzată cu sînge, sînt comparabile cu efectele ei asupra inimii *in situ* la câinele anesteziat, după blocarea sistemului nervos autonom al acesteia (297, 1240). Din aceste observații reiese că  $PGE_1$  acționează diferențiat



asupra miocardului și asupra sistemului său excitoconductor: nu induce răspuns cronotrop și, mai mult, deprimă răspunsul cronotrop pozitiv la NA și dopamină, dar induce răspuns inotrop pozitiv și potențează răspunsul inotrop pozitiv la NA (493). Aceste observații pot fi foarte bine corelate cu unele dintre observațiile prilejuite de experiențe pe miocardul atrial de cobai (120, 183) și pe inima canină *in situ* (1525).

Așa cum se poate vedea din prezentarea de mai sus, ca dealtfel și din alte date (549, 570, 1059, 1709, 1755, 1757) care au fost menționate ocazional mai înainte, observațiile privitoare la efectele prostaglandinelor din seria E asupra contractilității miocardului sînt, într-o anumită măsură, controversate, iar cele privitoare la efectele lor asupra excitabilității lui sînt discutabile într-o măsură și mai mare. Explicația acestei situații trebuie căutată în diversitatea și complexitatea influențelor care se exercită asupra acestor efecte *in vivo* (influențe hemodinamice, vasculare, nervoase, biochimice etc.), care pot fi particulare pentru o specie sau alta și care pot modifica nu numai intensitatea, ci și sensul efectelor prostaglandinelor. De aceea considerăm a fi interesant de cunoscut răspunsul celulei miocardice la prostaglandine în afara acestor influențe, fapt posibil de a fi evidențiat prin studiul acțiunii acestor compuși asupra celulelor miocardice izolate, în cultură (1788). În această circumstanță, s-a demonstrat pe celule miocardice de șobolan că atît  $\text{PGE}_1$ , cît și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (în concentrații mai mari de  $2 \cdot 10^{-8}$  M și, respectiv,  $2 \cdot 10^{-7}$  M) măresc ritmul „pulsățiilor” spontane ale celulelor, acest efect fiind dependent de doză (pînă la  $2 \cdot 10^{-4}$  M). Mai mult, s-a constatat că (1)  $\text{PGE}_1$ , care în experiențe pe inima de șobolan *in situ* s-a dovedit a fi mai eficace decît  $\text{PGF}_{1\alpha}$  (180, 1756), produce o creștere remarcabilă a contractilității acelorasi celule miocardice în cultură, chiar mai intensă decît acțiunea inotropă pozitivă a  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ; (2) tratamentul celulelor cu *L*-propranolol sau chiar cu *D*-propranolol ( $2 \cdot 10^{-5}$  M, concentrație care inhibă efectul inotrop pozitiv al A în concentrație de  $3 \cdot 10^{-7}$  M) previne sau diminuează efectul cronotrop pozitiv al  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și (3)  $\text{PGE}_1$  ( $1 \cdot 10^{-6}$  M) este capabilă să restaureze în 45% din cazuri funcția cronotropă a acestor celule, blocată prin  $\text{K}^+$  (1788). Aceste constatări arată că, prin acțiune directă asupra celulei miocardice în cultură, prostaglandinele din seriile



E și F desfășoară efecte inotrop și cronotrop pozitive. Blocarea efectelor lor prin tratament cu propranolol în această împrejurare ar putea fi explicată printr-o acțiune anestezică locală (1709, 1788) și, în acest context, este interesant de reamintit că efectele  $PGE_1$  și  $PGF_{2\alpha}$  asupra miocardului atrial de cobai și pisică nu au putut fi abolite de substanțe blocante ale  $\beta$ -adrenoreceptorilor, ca pindololul ( $5 \cdot 10^{-7}$  M) sau propranololul ( $6 \cdot 10^{-7}$  M) (493, 920, 1667), fapt care, sub aspectul semnificației, este mai cert decât observația corespunzătoare pe celula miocardică izolată în cultură. Acest fapt sugerează că acțiunea prostaglandinelor din seriile E și F asupra miocardului nu implică în mod obligatoriu sistemul miocardic al  $\beta$ -adrenoreceptorilor. (Observația potrivit căreia celulele miocardice în cultură recentă, care sînt insensibile la acțiunea A, sînt, de asemenea, insensibile la acțiunea  $PGE_1$  nu poate fi considerată ca un contraargument irefutabil la această deducție, deoarece numeroase tipuri de receptori ai membranelor acestor celule suferă în mod cert injurii din cauza tratamentului indispensabil cu tripsină la care sînt supuse celulele destinate a fi cultivate.) În ceea ce privește capacitatea  $PGE_1$  de a restaura „pulsția” spontană a celulelor miocardice în cultură după „stopul” indus cu  $K^+$ , explicația cea mai verosimilă a mecanismului ei este activarea sistemului intracelular AC-AMPC-FDE de către această prostaglandină (1585), fapt binecunoscut de altfel și în cazul altor substanțe cu acțiune inotropă și cronotropă pozitivă (1789, 1793).

În ceea ce privește rolul  $Ca^{2+}$  în răspunsul miocardic la prostaglandine, s-a stabilit, pe de o parte, că efectele  $PGE_1$  și  $PGF_{1\alpha}$  asupra contractilității miocardice sînt potențate de concentrații scăzute de  $Ca^{2+}$  (și concentrații crescute de  $K^+$ ) (1124, 1359, 1754) și, pe de altă parte, că  $PGE_1$  amplifică efectul inotrop pozitiv al  $Ca^{2+}$  (493). De asemenea, s-a raportat că  $PGE_1$  scade conținutul de  $Na^+$  și  $K^+$  din miocardul atrial izolat de șobolan. Concentrații terapeutice de ouabaină ( $1 \cdot 10^{-8}$  M) împiedică pierderea de  $K^+$  din miocardul atrial indusă de  $PGE_1$ , dar nu afectează capacitatea acesteia de a scădea conținutul lui de  $Na^+$  (1714). În consecință, s-ar putea spune că efectul  $PGE_1$  asupra acțiunilor inotrope pozitive (stimulare nervoasă simpatică, NA) se realizează pe seama mecanismului comun al contracției miocardice, adică pe calea cuplării excitației și



contractiei în celula miocardică, proces indus de modificarea permeabilității membranei ei pentru  $\text{Ca}^{2+}$  și  $\text{K}^+$ . Constatarea că  $\text{PGE}_1$  are o acțiune stimulatorie asupra mușchiului papilar canin și nu are nici o acțiune asupra nodulului sinusal sprijină acest punct de vedere. Este de semnalat că potențarea răspunsului inotrop pozitiv la NA, stimulare nervoasă simpatică și  $\text{Ca}^{2+}$  în miocardul canin durează mult timp după încetarea administrării  $\text{PGE}_1$ , ceea ce este în concordanță cu observațiile făcute pe miometrul de cobaiță (339, 1366), potrivit cărora efectul potențator al  $\text{PGE}_1$  asupra răspunsurilor la substanțe spasmogene persistă și după ce agentul a dispărut din țesut, fapt greu de explicat dacă nu s-ar admite că  $\text{PGE}_1$  facilitează transportul transmembranic de  $\text{Ca}^{2+}$  în sens intracelular [probabil, ca urmare a unei acțiuni directe asupra membranei celulei musculare netede, care duce la formarea unui complex liposolubil prostaglandină- $\text{Ca}^{2+}$  (464)]. Un mecanism similar pare a opera și în celula miocardică (952, 1202). Așa cum reiese din unele date recente ale lui Mironneau și Grosset (1202), care completează observații mai vechi efectuate pe miocard de broască (180, 1564),  $\text{PGE}_1$  mărește amplitudinea și durata potențialului de acțiune cardiac (sînt mărite ambele componente ale contractiei, fazică și tonică, în timp ce tensiunea de repaus nu este modificată). Această observație sugerează că efectul inotrop pozitiv al  $\text{PGE}_1$  se află în relație fie cu creșterea influxului de  $\text{Ca}^{2+}$ , care controlează componenta fazică a contractiei, fie cu eliberarea de  $\text{Ca}^{2+}$  din stocurile intracelulare, deoarece această prostaglandină mărește, de asemenea, componenta tonică a contractiei înregistrate în absența unor *inward currents*. Ca și inițierea eliberării  $\text{Ca}^{2+}$  din stocurile intracelulare, componenta tonică a contractiei poate fi corelată cu *outward current*-ul (1218, 1701), care este riguros dependent de creșterea intracelulară a concentrației de  $\text{Ca}^{2+}$  (1694, 1181) și care este, de fapt, amplificat de  $\text{PGE}_1$  (1116, 1203).

Pe de altă parte, este de luat în discuție constatarea lui Endoh (493) că răspunsul inotrop pozitiv la stimulare nervoasă perivasculară este redus de către  $\text{PGE}_1$  într-o treime din cazuri. Concentrația  $\text{PGE}_1$  din sângele cu care s-a făcut perfuzia miocardului în experiențele care au condus la această observație fiind similară aceleia care s-a dovedit a fi capabilă să blocheze eliberarea NA după stimulare



nervoasă în inima de iepure (737), se poate deduce că  $\text{PGE}_1$  produce o reducere a eliberării de NA prin stimulare nervoasă perivasculară, un mecanism descris în detaliu mai înainte.

### Efecte asupra vasomotricității

Administrarea intravenoasă de  $\text{PGE}_1$  la câine și pisică (158, 179, 797, 1038, 1240, 1806) este urmată nu numai de stimularea contractilității miocardului și, implicit, de creșterea debitului cardiac (774, 1040), ci și de scăderea presiunii sanguine.  $\text{PGE}_1$  produce hipotensiune arterială, de asemenea, la iepure (799), cobai (179) și șobolan (774, 1708) când este administrată intravenos, iar injectarea ei în sângele afluent (injecție intraarterială) al unor arii vasculare importante, ca acelea depinzând de artera carotidă, artera brahială, arterele coronare, arterele pulmonare și arterele renale la câine (1156, 1240) și artera femurală la câine (1240), pisică (180, 797) și iepure (124, 1775) diminuează rezistența vasculară în aceste arii. La pisică, efectul vasodilatator cel mai puternic al  $\text{PGE}_1$  se manifestă la nivelul vaselor subcutanate și musculare (799). Cum scăderea rezistenței vasculare sub acțiunea  $\text{PGE}_1$  în aceste arii s-a dovedit a nu fi afectată de atropină, *méthysergide*, propranolol și tripelenamină (1240, 1269, 1569, 1708) și a fi amplificată de substanțe ganglioplegice și rezerpină (297), s-a considerat că efectul hipotensor al  $\text{PGE}_1$  se datorește mai curînd unei acțiuni directe vasodilatatoare a ei asupra musculaturii netede din aceste arii vasculare decît unei inhibiții a tonusului vasoconstrictor simpatic (36, 297, 797, 1236, 1237, 1652). Ulterior, s-a demonstrat însă că prostaglandinele din seria E pot influența reglarea circulației sanguine prin potențarea sau inhibarea răspunsului vasoconstrictor la stimuli simpatici (722, 873). Aceste prostaglandine s-au dovedit a acționa fie ca agenți facilitanți, fie ca agenți depresori (în funcție de specia animală și de țesut) asupra răspunsului vasoconstrictor la A, NA, AT II și vasopresină în diverse arii vasculare (624—626, 774, 788, 870, 873, 877, 1185, 1708, 1807, 1857), ceea ce a făcut pe unii cercetători (774) să emită părerea că efectul vascular al  $\text{PGE}_1$  nu este specific. Mai mult, s-a raportat că inhibiția



sintezei de prostaglandine induse de IM la iepure produce o creștere a presiunii sanguine sistemice (1019, 1089). Această observație pare a arăta că prostaglandinele endogene influențează circulația sanguină prin menținerea unui ușor grad de vasodilatație în patul vascular sistemic (fapt valabil, probabil, nu numai pentru această specie animală). Această stare vasomotorie poate reprezenta, foarte bine, efectul integrat, rezultanta, unor efecte de același sens, însă diferite ca intensitate, sau chiar rezultanta unor efecte opuse ale prostaglandinelor endogene asupra reactivității vasculare la stimuli de altă natură în diversele zone ale patului vascular (792, 1730). În determinarea acestei rezultante, modificarea reactivității mușchiului neted vascular față de acești stimuli pare a fi un element foarte important, dat fiind că, pe de o parte,  $PGE_1$  s-a dovedit a deprimă reactivitatea lui la AT II într-o măsură mult mai mare decât la NA și, pe de altă parte, nici agenții blocați ai  $\alpha$ -adrenoreceptorilor, nici agenții blocați ai  $\beta$ -adrenoreceptorilor nu modifică acțiunea  $PGE_1$  asupra acestui mușchi (297, 931, 1652, 1708), ceea ce sugerează că ea nu acționează prin intermediul adrenoreceptorilor vasculari. Această interpretare este în concordanță cu observațiile prezentate în amănunt în altă parte privind efectele prostaglandinelor asupra inervației simpatice și, dacă ea reflectă într-adevăr o realitate fiziologică, atunci s-ar putea spune că prostaglandinele joacă un rol extrem de însemnat în dinamica distribuției sanguine în organism în diverse circumstanțe normale și patologice (1169, 1237, 1738). O astfel de acțiune a prostaglandinelor ar reclama, în primul rând, ca reactivitatea față de NA să difere de la o zonă la alta a patului vascular numai prin sensibilitatea lor față de prostaglandine și, în al doilea rând, ca inhibiția sintezei endogene a acestora să fie urmată de modificarea sensibilității vasculare la NA (provocată de eliberarea de prostaglandine endogene). Într-o tentativă de a verifica aceste două eventualități, Wennmalm (1816) a putut constata că  $PGE_1$  facilitează vasoconstricția provocată de NA în patul vascular mezenteric și membrul posterior la iepure și, de asemenea, că ea potențează *in vitro* producerea contracțiilor fragmentelor aortice longitudinale provenind de la aceeași specie sub acțiunea acestei amine biogene. Acest efect al  $PGE_1$  contrastează cu depresiunea pe care ea o produce în răspunsul vasoconstrictor la NA al arterei prin-



cipale a urechii la iepure, ceea ce confirmă faptul că una și aceeași moleculă prostaglandinică poate desfășura acțiuni facilitatoare sau inhibitoare asupra răspunsurilor la diverși agenți vasopresori, în funcție de aria vasculară. [Această afirmație este justificată și de alte numeroase observații experimentale (722, 793, 833, 898, 1236, 1237, 1263, 1652).] Trebuie notat că, în mod constant,  $PGE_1$  desfășoară aceste activități fără a afecta nivelul bazal al presiunii sanguine, fie în sens inhibitor, fie în sens facilitator. În legătură cu aceste observații, este interesant de menționat, de asemenea, că IM deprimă răspunsurile la NA în patul vascular mezen-teric și membrul posterior la iepure pînă la aproximativ 50% față de răspunsurile normale, dar nu influențează deloc răspunsurile la NA ale arterei principale a urechii și ale fragmentelor aortice longitudinale la această specie (1816). Efectul IM pare a nu constitui rezultatul său direct asupra sensibilității acestor structuri față de NA, deoarece concentrații echimolare de inhibitor s-au dovedit a exercita acțiuni diferite asupra unor arii vasculare diferite. Este mai curînd probabil ca IM să acționeze indirect, prin intermediul inhibiției locale a sintezei prostaglandinelor, fapt posibil cu atît mai mult cu cît s-a constatat că  $PGE_1$  administrată în asociație cu NA restaurează complet capacitatea de răspuns presor în patul vascular mezenteric și în acela al membrului posterior la iepure (1816), ceea ce înseamnă că, în mod normal, în aceste arii vasculare prostaglandinele endogene măresc sensibilitatea mușchiului neted vascular la NA. Lipsa de efect a IM asupra răspunsului la NA al arterei principale a urechii și al fragmentelor aortice longitudinale de iepure sugerează că în aceste structuri nu are loc formarea de prostaglandine capabile să influențeze reactivitatea vasculară. Rezultate în sprijinul opiniei că sinteza de prostaglandine endogene este necesară pentru activarea normală a receptorilor adrenergici în patul vascular mezen-teric au fost raportate de alți autori (788, 789) și în experiențe pe șobolan, la care  $PGE_2$  a permis să se facă observații absolut identice cu acelea prezentate mai sus privind  $PGE_1$  la iepure. Mai mult, potrivit părerii acestor cercetători (789), diuretice de felul furosemidului (frusemid) sau al bumetanidului au efecte asemănătoare acelorale ale IM asupra răspunsului la NA al ariei vasculare mezenterice, care par a se datora unei blocări a sintezei de prostaglandine endogene.



Prostaglandinele din seria A afectează vasomotricitatea într-o măsură mai mare decât cele din seria E. Astfel, la câine (160, 1806), pisică, iepure (797) și șobolan (1806),  $PGA_1$  și  $PGA_2$  s-au dovedit a produce scăderi remarcabile de tensiune arterială. În comparație cu  $PGE_1$ ,  $PGA_2$  este, în medie, de 20 ori mai activă, iar  $PGA_1$  de cinci ori mai activă în producerea hipotensiunii arteriale la pisică (797). Ouabaina reduce efectul hipotensor al acestor prostaglandine (622). Extractul de lichid seminal uman [care conține 19-OHA<sub>1</sub> în proporție de 70% și 19-OHB<sub>1</sub> în proporție de 30% (677, 797)] este un agent hipotensor ceva mai puțin eficient decât  $PGE_1$  atât la câinele anesteziat cu pentobarbital, cât și la pisica spinalizată, efectul său hipotensor datorindu-se exclusiv 19-OHA<sub>1</sub>, dat fiind că 19-OHB<sub>1</sub> *per se* are o activitate hipotensoare cu totul neglijabilă (797). Această constatare arată că efectul hipotensor al prostaglandinelor din seria A nu se pierde în întregime nici chiar prin modificarea structurală de un anumit ordin și o anumită natură a moleculelor lor. Tabelul 13 cuprinde cifre comparative privitoare la dozele hipotensoare minime ale  $PGE_1$ ,  $PGA_1$ ,  $PGA_2$  și 19-OHA<sub>1</sub> la câine, pisică și iepure.

Așadar, prostaglandinele din seriile E și A au un puternic efect vasodilatator la nivelul arteriolelor periferice, ca și la nivelul celor mai multe dintre ariile vasculare viscerele, efect evidențiat atât *in vitro*, cât și *in vivo* la majoritatea speciilor animale (156, 520, 774, 881, 1029, 1154, 1652, 1751). Excepțiile cunoscute în prezent sînt mucoasa nazală la câine (833) și om (64, 832) și placenta umană (1771), care răspund la aceste prostaglandine prin vasoconstricție. La om,  $PGE_1$  desfășoară asupra vaselor sanguine ale mucoasei nazale o acțiune de intensitate egală cu aceea a A, dar de o durată considerabil mai lungă (3—12 ore) (64, 832). În general, efectul prostaglandinelor din seria A asupra acestor vase este mai slab decât acela al prostaglandinelor din seria E (1280).

Efectele prostaglandinelor din seriile E și A asupra vasomotricității sînt dependente nu numai de specia animală și țesut, ci și de doză și de calea de administrare. Sub acest aspect, este de semnalat că specia cea mai sensibilă la aceste prostaglandine este câinele, doza „prag” hipotensoare fiind la acest animal 1  $\mu\text{g/kg}$  (în injecție intravenoasă unică). Pe lângă scăderea rezistenței vasculare periferice (161, 491, 1240) și, într-o mai mică măsură, a rezistenței vasculare



pulmonare (1240, 1264),  $\text{PGE}_1$  pare a produce la câine și o stază sanguină însemnată în sistemul venei porte (1775).

La om, cu toate că după administrare intravenoasă de  $\text{PGE}_1$  frecvența cardiacă, volumul sistolic (și, implicit, debitul cardiac) și consumul miocardic de oxigen cresc (161), efectul clinic cel mai evident este totuși hipotensiunea arterială; acest intens răspuns vasodilatator la  $\text{PGE}_1$  explică simptomatologia provocată de perfuzia de  $\text{PGE}_1$  ( $0,2-0,7 \mu\text{g/kg/min}$ ), și anume hiperemia feței, falsă senzație de hipertermie, cefalee, prăbușirea tensiunii arteriale sistemice, congestia unor organe viscerale (156, 147, 166). Perfuzia de  $\text{PGE}_1$  ( $0,01-1,0 \mu\text{g/kg/min}$ ) în artera brahială sau artera femurală mărește semnificativ debitul sanguin și oxigenarea în sângele venos al membrului respectiv (161). Ea modifică, de asemenea, permeabilitatea capilară, așa cum demonstrează edemul brahial observat după perfuzia de  $\text{PGE}_1$  în artera subclavie la om (156) [după injecție intradermică de  $\text{PGE}_1$  la cobai s-a observat același fenomen (1154)]. Se consideră că  $\text{PGE}_1$  are și o acțiune inflamatoare locală (790, 1775), ceea ce a condus la presupunerea că acțiunea antiinflamatoare a AAS s-ar datora inhibiției efectelor flogistice ale prostaglandinelor produse de acest agent (353, 1683).  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGA}_1$  ( $0,1-0,6 \mu\text{g/kg/min}$ ), administrate intravenos, au efect tahicardizant la om, dar nu modifică presiunea sanguină sistemică (161).

Prostaglandinele din seria F nu au efect vasodilatator asupra arteriolelor, ci au, dimpotrivă, un efect arterioconstrictor, mai ușor evidențiable la câine și pisică (450) și, de asemenea, au un puternic efect venoconstrictor, a cărui consecință este creșterea întoarcerii venoase, a presiunii intraatriale drepte, a presiunii arteriale pulmonare și a debitului cardiac (491, 794, 1129, 1154). La om,  $\text{PGF}_{1\beta}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  au asupra inimii și vaselor sanguine efecte similare acelorale ale  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGA}_1$  (161), dar la femeia gravidă  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pare a avea efecte cardiovasculare ceva mai atenuate (664, 1492).

Cu toate că există o foarte vastă literatură cu privire la efectele prostaglandinelor asupra sistemului cardiovascular, rolul lor în homeostazia circulatorie nu este încă bine definit. Potrivit informațiilor existente în prezent (1154), numeroase date converg în a susține opinia că ele joacă un anumit rol în reglarea debitului sanguin coronarian (1690), renal (1029, 1030, 1223) și pulmonar (794), în con-



tractilitatea miocardului (1690), hipertermia funcțională sau reacțională din inflamație (249), vasodilatația consecutivă stimulării antidromice a nervilor senzitivi sau provocată de reflexe de axon (794), vasodilatația secundară perfuziei de catecolamine (794) și vasodilatația funcțională a glandelor endocrine (la nivelul acestora prostaglandinele ar juca rolul pe care îl joacă kininele la nivelul glandelor exocrine) (249, 987).

### *Efecte asupra circulației coronariene*

Capacitatea  $PGE_1$ ,  $PGE_2$  și  $PGA_1$  de a produce coronarodilatație a fost evidențiată pe inima izolată de șobolan (1531, 1658, 1756). Asupra vaselor coronare izolate de șobolan, efectul relaxant al  $PGE_2$  și  $PGA_1$  este similar aceluia al  $PGE_1$ , deși mai puțin marcat.  $PGF_{1\alpha}$  nu are, practic, nici un efect asupra lor (1756). La câine, în condițiile organismului intact, s-a demonstrat că administrarea  $PGE_1$  mărește debitul coronarian în aceeași măsură în care scade rezistența vasculară periferică (236, 768, 1156, 1233, 1271).  $PGF_{1\alpha}$  și  $PGF_{2\alpha}$  nu influențează vasele coronare la această specie, nici *in vitro*, nici *in vivo* sau, mai mult, prezintă în unele împrejurări efecte contrare (235, 768, 1156, 1157, 1233, 1271). Dilatarea vaselor coronare indusă de  $PGE_1$  la câine este dependentă de doză și pare a fi consecința unei acțiuni directe asupra acestor vase mai curînd decît a unei acțiuni mediate de mecanisme adrenergice, colinergice, histaminergice sau serotoninergice, dat fiind că ea nu este blocată de atropină, propranolol și difenhidramină (236, 1233, 1271).  $PGE_1$  și  $PGE_2$  desfășoară o acțiune coronarodilatatoare mai intensă decît acțiunea lor hipotensoare, diferențele dintre ele fiind, în acest sens, doar diferențe cantitative, în contrast cu  $PGA_1$ , care chiar în doze liminare produce o hipotensiune mai importantă decît coronarodilatația (161, 236, 1029, 1597, 1806). Este interesant de semnalat că din punctul de vedere al acțiunii coronarodilatatoare, prostaglandinele se ierarhizează (în ordinea eficacității pentru doze egale) în ordinea:  $PGE_1 > PGE_2 > PGA_1 > PGF_{1\alpha} > PGF_{2\alpha}$ , în timp ce din punctul de vedere al intensității acțiunii asupra presiunii arteriale sistemice ierarhia lor (pentru aceleași doze și aceeași cale de administrare) este:  $PGA_1 > PGE_1 > PGE_2 > PGF_{1\alpha} = PGF_{2\alpha}$ .



(236). În privința relației dintre structura chimică a prostaglandinelor și acțiunea lor asupra vaselor coronare, aceste observații sînt relevante pentru importanța grupării cetonice de la  $C_9$  al inelului ciclopentanic, pentru că cea mai puternică acțiune coronarodilatatoare este manifestată de  $PGE_1$ , unul dintre cei doi compuși menționați mai sus care au o astfel de grupare în această poziție. Substituirea ei cu o grupare hidroxil (cazul  $PGF_{1\alpha}$ ) fără sau cu introducerea unei duble legături la  $C_5-C_6$  (cazul  $PGF_{2\alpha}$ ) deprimă aproape total acțiunea coronarodilatatoare a compusului, la fel cum se întîmplă, însă într-o mai mică măsură, dacă se introduce o dublă legătură la  $C_{10}-C_{11}$ , păstrîndu-se gruparea cetonică de la  $C_9$  (cazul  $PGA_1$ ) sau dacă, pe lîngă aceste modificări intramoleculare, se introduce o dublă legătură suplimentară la  $C_5-C_6$  (cazul  $PGE_2$ ) (236). La fel ca și adenzina, cunoscut coronarodilatator, care este inhibat de aminofilină (teofilinetilendiamină) (208, 398, 865, 1524), acțiunea coronarodilatatoare a  $PGE_1$  pe inima de iepure, izolată și perfuzată *in vitro*, este inhibată de această substanță (216), efectul fiind cu atît mai evident cu cît doza de  $PGE_1$  și, implicit, coronarodilatația sînt mai mari (tabelul 14), ceea ce sugerează că  $PGE_1$  interferează acele componente ale mecanismului de control al debitului sanguin coronarian în care este implicată și adenzina (216, 398). În legătură cu acest fapt, este interesant de

**Tabelul 14. Creșterea debitului sanguin coronarian indusă de  $PGE_1$  în inima izolată de iepure, perfuzată cu soluție Tyrode conținînd aminofilină (TCA) și fără aminofilină (TFA)**  
[după Blass și colab. (216)].

Doza de $PGE_1$ ( $\mu g$ )	Creșterea debitului sanguin coronarian*	
	TFA	TCA
0,25	2,2	2,0
0,5	5,2	3,6
1,0	12,4	5,4
2,5	22,8	15,8
5,0	30,8	17,4

\*În fiecare caz, administrarea  $PGE_1$  s-a făcut după cel puțin 20 minute de perfuzie a inimii cu soluție Tyrode pentru a se permite adaptarea inimii la condițiile perfuziei. Creșterile de debit coronarian sînt exprimate prin raportul dintre cuantumul debitului sanguin în ml care a depășit debitul de control (din momentul manifestării efectului pînă în momentul în care debitul revine la 50% din debitul maxim atins) și debitul de control în ml/s.

Tabelul 15. Conținuturi de prostaglandine în câteva organe la șobolan [modificat după Papanicolaou și colab. (1320)]\*.

Țesut	PGA determinată ca ng/ml (echivalent PGA <sub>2</sub> )	PGE determinată ca ng/ml (echiva- lent PGE <sub>2</sub> )	PGF determinată ca ng/ml (echivalent PGF <sub>2α</sub> )
Medulară renală	86 ± 18	108 ± 16	65 ± 8
Creier	33 ± 6	36 ± 4	51 ± 6
Splină	76 ± 12	81 ± 10	33 ± 11
Ficat	—	25 ± 3	98 ± 10
Plămîn	56 ± 9	88 ± 7	28 ± 10

\* Vezi pag. 209.

semnalat că PGE<sub>1</sub> pare a lua parte la procesul de reglare a conținutului miocardic de catecolamine, consecința principală a participării ei la acest proces fiind deprimarea capacității miocardului de a capta A (237). Efectul aminofilinei asupra coronarodilatației induse de PGE<sub>1</sub> pe inima izolată de iepure nu a putut fi reprodus pe inima de câine perfuzată *in situ* (216).

### *Efecte asupra circulației pulmonare*

Într-o secțiune anterioară s-au prezentat date numeroase în legătură cu această problemă. În consecință, datele prezentate aici constituie numai o completare a datelor prezentate mai înainte și sînt menite a sublinia aspecte particulare ale vasomotricității pulmonare în relație cu acțiunea precursorilor prostaglandinici și a unor prostaglandine.

Asupra circulației pulmonare, precursorii prostaglandinici au efecte opuse acelorora pe care ei le au asupra circulației sistemice. Astfel, după administrare intravenoasă, atît AA, cît și ADGL, care produc hipotensiune sistemică la câine (1453, 1454), induc răspunsuri vasopresoare în circulația pulmonară la aceeași specie *in vivo*, ca și *in vitro* (1822, 1823). Răspunsurile vasculare pulmonare la AA și ADGL par a fi, deci, efecte directe și nu consecința vreunei modificări în ventilația pulmonară sau răspunsuri reflexe consecutive modificării presiunii arteriale sistemice, deoarece ele pot fi evidențiate chiar și în condițiile în care ventilația pulmonară și presiunea arterială sistemică sînt menținute



constante. Răspunsul vasopresor pulmonar la AA este condiționat de doză și este linear pînă la doza de 150  $\mu\text{g/kg}$ . Această observație este validă și pentru ADGL, dar dozele necesare pentru obținerea unor răspunsuri de aceeași intensitate sînt mai mari decît acelea de AA de aproximativ 2,5—5,0 ori (1823). Faptul că efectele vasculare pulmonare ale AA și ADGL sînt blocate complet de administrarea prealabilă a IM (100  $\mu\text{g/kg}$ ) constituie o dovadă că acești acizi grași nu sînt agenți vasoactivi direcți și că agenții vasoactivi direcți sînt, de fapt, prostaglandinele derivate din ei. De exemplu, o comparație a rezultatelor privind răspunsurile vasculare pulmonare după administrare de  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  a arătat că în doze egale (1  $\mu\text{g/kg}$ ) ele produc răspunsuri care nu diferă mult între ele (28% față de 42%), o diferență insuficientă pentru a explica diferențele de eficiență ale precursorilor lor (ADGL și, respectiv, AA). Această constatare ridică problema intervenției posibile a RCS, evidențiată în țesutul pulmonar (1315, 1373), a unor substanțe prostaglandinomimetice, așa-numitele *prostaglandin-like substances* (PLS) (unele detalii asupra acestor substanțe pot fi găsite în capitolele precedente), a căror eliberare este, de asemenea, inhibată de unii inhibitori ai sintetazei prostaglandinice (de exemplu, AAS), precum și intervenția endoperoxizilor prostaglandinici. Reamintim că, recent, Needleman și colab. (1246, 1247) au raportat că endoperoxidul prostaglandinic format din ADGL în veziculele seminale de berbec și trombocitele umane are o foarte puternică acțiune aortoconstrictoare și, dat fiind că  $\text{TXA}_2$  derivă din endoperoxidul format din AA (688), este de presupus ca el să fie implicat, de asemenea, în răspunsul vasopresor pulmonar la acțiunea acestuia din urmă (1823). În mod cert, acest răspuns nu este un efect nespecific al acizilor grași, pentru că acidul linoleic s-a dovedit a fi, în acest sens, total ineficace. De asemenea, este sigur că diferențele de răspuns vascular la ADGL și AA între circulația sistemică și circulația pulmonară nu sînt datorate unor diferențe de sensibilitate (deci, unor diferențe de doze), deoarece ADGL, administrat intravenos în doze mici, nu influențează presiunea sanguină sistemică, dar produce hipotensiune arterială sistemică, atunci cînd este administrat în doze mari (1454), în timp ce, administrat în artera unui lob pulmonar, el are un efect vasopresor pulmonar între limite foarte



largi de variație a dozelor (1823). Deși ADGL este mai puțin activ decât AA în inducerea efectului vascular pulmonar, durata apariției efectelor lor, ca și durata realizării acțiunilor maxime sînt aproape identice la ambii compuși, ceea ce înseamnă că timpul de distribuție, captare și biosinteză prostaglandinică în plămîn este același și într-un caz și într-altul. Este de remarcat că  $\text{PGF}_{1\alpha}$ , care derivă din ADGL, are acțiune vasopresoare atît în circulația sistemică, cît și în cea pulmonară (1454, 1822) și că același lucru se întîmplă și cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , care derivă din AA (1822). Însă, în timp ce  $\text{PGF}_{1\alpha}$  desfășoară, în condiții similare, o acțiune vasopresoare pulmonară mai intensă de 100 ori decât aceea desfășurată de ADGL,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este de numai 50 ori mai eficace decât AA (1822). Inegalitatea dintre raporturile de eficiență ADGL/ $\text{PGF}_{1\alpha}$  și AA/ $\text{PGF}_{2\alpha}$  în circulația pulmonară nu poate fi explicată, deocamdată, decât prin diferențe în sinteza produșilor intermediari din acești precursori (688, 1246, 1823). Este, de asemenea, interesant de semnalat că, atunci cînd se folosește un lichid de perfuzie artificial, răspunsurile vasopresoare pulmonare la AA și ADGL nu sînt semnificativ modificate față de acelea obținute în experiențe în care plămînul este perfuzat cu sînge (1822, 1823), ceea ce înseamnă că prezența elementelor figurate sanguine și, bineînțeles, transformarea acestor precursori în intermediari vasoactivi de către ele (684, 1246) nu sînt foarte importante în producerea răspunsului vasopresor pulmonar la AA și ADGL, fapt sugerat de altfel și de constatarea că ADGL nu induce agregarea trombocitară *in vivo* și *in vitro* (1831) și că nu produce trombocitopenie la cîinele normal, dar deprimă agregabilitatea trombocitelor canine *in vivo* (1454).

$\text{PGA}_2$  are efect vasoconstrictor asupra circulației pulmonare (627), cu toate că în numeroase alte arii vasculare ea are un puternic efect vasodilatator (160, 797, 878, 1174, 1375, 1806). Se consideră că  $\text{PGA}_2$  nu are o activitate vasoconstrictoare intrinsecă și că țesuturile în care ea dezvoltă o astfel de acțiune [arterele pancreatice la șobolan și arterele pulmonare la cîine (627, 878, 1515)] pot converti  $\text{PGA}_2$  în  $\text{PGB}_2$ , care are un puternic efect vasoconstrictor asupra circulației pulmonare și periferice (622), presupunere sugerată de faptul că, indiferent de originea lui, mușchiul neted vascular izolat răspunde *in vitro* la  $\text{PGA}_2$  prin contracție, dacă se proiectează asupra



lui lumina unui bec cu incandescență (858). De asemenea, efectul vasoconstrictor al  $\text{PGA}_2$  poate fi mediat de catecolamine, dat fiind că el este mult atenuat prin denervare arterială (627).

### *Acțiuni asupra circulației renale*

Se consideră că prostaglandinele din seria E au asupra circulației renale o acțiune determinantă și că eliberarea de  $\text{PGE}_2$  în rinichi este un factor intrinsec de reglare a debitului sanguin renal (1089). În acest mecanism, alături de  $\text{PGE}_2$  pare a fi implicat și sistemul renină-angiotensină, angiotensina generată în cantități mari în condițiile scăderii debitului sanguin renal fiind, în general, un activator puternic al sintezei de prostaglandine (410, 1166, 1176) (în cazul rinichiului un activator al sintezei de  $\text{PGE}_2$ ), fapt ce ar determina „componenta” prostaglandinică a debitului sanguin renal (1681). În argumentarea acestei aserțiuni se aduce, în primul rând, faptul că inhibitorii sintezei de prostaglandine produc, în condiții normale, o remarcabilă scădere a debitului sanguin renal la câine (1735) și, în al doilea rând, faptul că administrarea de  $\text{PGE}_2$  corectează această tulburare (1681). În condiții de *stress* acut la câine are loc nu numai o importantă activare a sistemului renină-angiotensină, ci și o creștere remarcabilă a eliberării renale de  $\text{PGE}_2$  (ambele modificări fiind incriminate în menținerea unui nivel convenabil al debitului sanguin renal) (1176). Inhibitorii sintezei prostaglandinelor provoacă în acest caz o scădere a debitului sanguin renal și, ceea ce este foarte interesant, ei au doar un efect redus asupra circulației renale în unele condiții fiziologice asociate cu scăderea compensatoare a acestuia (1089, 1513, 1662, 1681). De exemplu, s-a constatat că la câine nici anestezia cu cloraloză, nici cea cu pentobarbital nu afectează nivelul bazal al prostaglandinelor în sângele venos renal și că IM are efect redus asupra debitului sanguin renal în aceste circumstanțe. La câinele neanesteziat, concentrația de prostaglandine în sângele venos renal este considerabil mai mică decât la câinele anesteziat cu cloraloză și laparotomizat, iar IM nu influențează concentrația lor în primul caz chiar dacă se administrează în doze toxice. Doze de IM egale cu 1/5 din acelea care

s-au dovedit a nu avea nici un efect la câinele normal, neanesteziat, induc mari creșteri în rezistența vasculară renală la câinele anesteziat și laparotomizat, fapt asociat cu reducerea de prostaglandine în sângele venos renal la nivelul de concentrație evidențiat la câinele normal, anesteziat, ceea ce sugerează că există într-adevăr o „componentă” a debitului sanguin renal rezistentă la doze foarte mari de IM (1681). Această componentă, a cărei semnificație este neelucidată în prezent, ridică problema reconsiderării contribuției posibile a prostaglandinelor, în special a acelor de origine corticorenală (1016), la determinarea debitului sanguin renal de repaus. Dat fiind că efectele inhibitorilor sintezei de prostaglandine variază fie cu condițiile experimentale, fie cu *status*-ul hormonal bazal (1682), incapacitatea IM de a scădea debitul sanguin renal la câinele neanesteziat poate reflecta intervenția unuia din acești factori. Este interesant că un alt inhibitor al sintezei de prostaglandine, acidul meclofenamic, s-a dovedit a scădea debitul sanguin renal la câinele neanesteziat, la care IM este, sub acest aspect, fără efect (1662) și, mai mult, că după hemoragie acută el influențează rezistența vasculară renală în mod diferit decât o influențează IM (412). Aceste diferențe de acțiune asupra vasomotricității renale între agenții antiinflamatori nesteroidici pot avea și semnificația unor importante diferențe în acțiunile acestora asupra complexului enzimatic responsabil de sinteza prostaglandinelor, cu atât mai mult cu cât s-a dovedit că IM în concentrații mici acționează diferențiat asupra 9-PGDH, 15-PGDH și 13-PGRED (1305). De asemenea, ele pot avea semnificația unor diferențe între specii animale, deoarece s-a constatat că la iepurele normal, neanesteziat, IM are ca efect scăderea debitului sanguin renal (134). Deși semnificația unei posibile „componente” prostaglandinodependente a debitului sanguin renal la câinele normal rămîne să fie elucidată, este clar că în condiții de *stress* acut, ca șocul hemoragic (412, 1746) sau laparotomia (1089), are loc o creștere considerabilă a sintezei intrarenale de prostaglandine peste „nivelul bazal” (1681). Activarea sintezei de prostaglandine în țesutul renal influențează nu numai debitul sanguin renal, ci și distribuția intrarenală a acestuia, cu consecințe mai importante asupra fracțiunii distribuite corticalei interne și medularei renale. Evidența experimentală în acest sens



a fost obținută din experiențe pe rinichi canin izolat, perfuzat cu sînge (828, 829) și pe alte modele experimentale (315, 944, 1017), inclusiv iepurile normal neanesteziate (134). Așadar, efectele circulatorii renale ale sintezei crescute de prostaglandine la cîine în condiții de *stress* acut sînt ușor evidențiabile prin administrare de inhibitori ai sintezei prostaglandinelor, de felul IM sau AAS, care provoacă însemnate reduceri ale debitului sanguin renal și, în special, ale componentei acestuia distribuită în corticala internă și medulara rinichiului (828, 829, 944). În acest context, trebuie subliniat însă că distribuția zonală a sintetazei prostaglandinice în rinichi (864, 1016, 1724) este cu totul diferită de distribuția zonală a reninei (251), cea mai intensă activitate a enzimei înregistrîndu-se în medulara internă și papila renală, iar cea mai slabă activitate a ei în corticala renală. Această „topografie biochimică” determină în cea mai mare măsură relațiile dintre sinteza crescută de prostaglandine și distribuția debitului sanguin renal. AT II a fost primul hormon vasoactiv a cărui interrelație cu eliberarea intrarenală de prostaglandine din seria E a fost stabilită pe baze experimentale certe (1166). Această interrelație se exprimă în prezent în felul următor: producția intrarenală de prostaglandine din seria E, în special  $\text{PGE}_2$  (care este un puternic vasodilatator renal) (1090), contribuie la readucerea debitului sanguin renal la nivelul bazal în condițiile acțiunilor acelor stimuli care activează sistemul renină-angiotensină (1681). O astfel de interrelație nu a putut fi demonstrată însă pentru prostaglandinele din seria F (1090, 1681). De asemenea, în condiții bazale nu a putut fi demonstrată la cîine o așa-numită „componentă majoră dependentă de prostaglandine” a debitului sanguin renal, ci ea a fost doar intuită. Semnificația unei eliberări bazale de prostaglandine la cîine rămîne să fie stabilită. Ea poate fi o realitate fiziologică, chiar dacă este cantitativ redusă și nu este influențată în mod evident de inhibitorii sintetazei prostaglandinice, iar ceea ce face verosimilă această presupunere este faptul că sinteza prostaglandinelor ar putea fi mai importantă decît apare din rezultatele experimentale actuale, așa cum sugerează prezența, în corticala renală, a unei foarte intense activități a enzimelor responsabile de degradarea prostaglandinelor, în contrast cu slaba lor activitate în medulara renală (1016), ceea ce înseamnă că o impor-

tantă cantitate de prostaglandine produse în medulara renală este distrusă de către enzimele degradative locale atunci când ele ajung în corticala renală, deci este distrusă înainte ca prostaglandinele să fi putut fi evidențiate în țesutul renal sau sîngele efluent renal prin metode de investigație aplicabile *in vivo*.

*Influențe ionice și metabolice asupra răspunsului mușchiului neted vascular la prostaglandine*

Rezultatele a numeroase investigații (337—339, 464, 624, 625, 1328) sugerează că prostaglandinele induc contracția sau relaxarea mușchiului neted vascular *in vivo*, ca și *in vitro*, prin producerea depolarizării sau repolarizării sale concomitent cu producerea unui influx sau a unui eflux de  $\text{Ca}^{2+}$  (sau amîndouă). Cu toate că acest ion constituie în mod neîndoielnic veriga dintre excitație și contracție în cazul efectului prostaglandinelor asupra mușchiului neted vascular, sursa exactă a „activatorului” de  $\text{Ca}^{2+}$  nu este cunoscută (1302, 1596, 1652). Pornind de la observații efectuate pe mușchiul neted uterin de șobolancă, la care se pare că răspunsul contractil la  $\text{PGE}_1$  implică și un anumit stoc de  $\text{Ca}^{2+}$ , slab legat, a cărui depleție are loc cu ușurință (1328) [ceea ce pare a nu se produce însă în cazul unor stimuli de altă natură (29)], s-a putut demonstra recent că, într-adevăr,  $\text{PGE}_1$  se poate complexa cu  $\text{Ca}^{2+}$  (464), fapt de altfel teoretizat de Vogt (1764), care a emis cu mult timp înainte părerea că AG hidroxilați prezintă „centri” moleculari de chelatare și, ca atare, pot face oficiul de transportori de  $\text{Ca}^{2+}$  prin membranele celulare. De asemenea, s-au raportat date care arată că  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu numai că afectează transportul de  $\text{Ca}^{2+}$  în uterul gravid uman și bovin, ci și că aceste prostaglandine previn fixarea  $\text{Ca}^{2+}$  dependentă de ATP pe fracțiuni subcelulare din celulele musculare uterine și/sau intensifică eliberarea lui de pe aceste fracțiuni (301, 302). În ceea ce privește mușchiul neted vascular, se susține că creșterea reactivității sale sub acțiunea prostaglandinelor este mediata de separarea  $\text{Ca}^{2+}$  de pe/din zonele care îl leagă în mod normal, în timp ce relaxarea acestui mușchi indusă de acești compuși se însoțește de o reducere a  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular (1652), punct de vedere confirmat de constatarea



recentă că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  poate mări rata captării și aceea a efluxului de calciu radioactiv și, de asemenea, poate stimula captarea de  $\text{Ca}^{2+}$  activată de NA și  $\text{K}^+$  în celulele musculare din vasele sanguine la cîine (624, 625). Se pune însă problema dacă toți compușii prostaglandinici care provoacă modificări în contractilitatea mușchiului neted vascular acționează în mod similar asupra transportului de  $\text{Ca}^{2+}$  și dacă, așa fiind, există vreo relație cantitativă între captarea de  $\text{Ca}^{2+}$ , eliberarea lui intracelulară și „tăria stimulului” prostaglandinic sau se constituie un complex prostaglandină- $\text{Ca}^{2+}$  care transportă  $\text{Ca}^{2+}$  prin membranele celulelor musculare netede vasculare (29). Dacă, în general, pentru producerea contracției mușchiului neted vascular prostaglandinele utilizează o parte din  $\text{Ca}^{2+}$  fixat labil pe membrana celulară (1328), atunci este de presupus că toate tipurile de prostaglandine care produc contracția acestui mușchi își pierd rapid această capacitate, dacă vasele sanguine sînt expuse în prealabil acțiunii unei soluții fără  $\text{Ca}^{2+}$ , în absența unei substanțe chelatoare, fapt demonstrat pe fragmente de aortă și fragmente de venă portă de șobolan, care nu mai sînt capabile să răspundă la acțiunea prostaglandinelor din seriile E, F, A și B chiar numai după 15 minute de imersie într-o astfel de soluție (29).

Magneziul este un alt cation esențial pentru contracția mușchiului neted vascular (230, 1595), fapt devenit cunoscut din momentul cînd Hazard și Wurmser (712) au demonstrat că creșterea nivelului seric al acestui ion este urmată de o rapidă vasodilatație și o marcată hipotensiune arterială și că, invers, hipomagneziemia acută produce la animale de laborator și la om creșteri considerabile ale presiunii sanguine și ale rezistenței vasculare periferice. Este, de asemenea, cunoscut că acest cation poate intra în competiție în mod eficace cu  $\text{Ca}^{2+}$  pentru zonele membranice fixatoare și îl poate înlocui în aceste zone (26, 1314, 1602). Concentrațiile extracelulare crescute de  $\text{Mg}^{2+}$  s-au dovedit a reduce răspunsurile contractile la  $\text{PGE}_1$  ale mușchilor netezi uterin și intestinal, în timp ce concentrațiile extracelulare scăzute de  $\text{Mg}^{2+}$  s-au dovedit a le potența (311, 339, 742, 1209, 1328). Se pare însă că  $\text{Mg}^{2+}$  influențează în mod semnificativ și acțiunile altor clase de substanțe vasoactive (22, 23, 26, 1596). În funcție de concentrația extracelulară de  $\text{Mg}^{2+}$ , acțiunea lor este potențată, inhibată sau neinfluențată. Variațiile concen-

trațiilor extracelulare de  $Mg^{2+}$  afectează în același mod răspunsurile contractile ale mușchilor netezi din artere izolate de șobolan, iepure și câine (22, 23, 26, 27, 29, 33, 80, 869, 1711, 1712). Figura 43 ilustrează efectele  $Mg^{2+}$  în concentrații variabile asupra răspunsului mușchiului neted aortic la  $PGF_{2\alpha}$ , efecte care sugerează că răspunsul contractil maxim provocat de  $PGF_{2\alpha}$  este determinat cantitativ de  $Mg^{2+}$  (cu cât concentrația extracelulară de

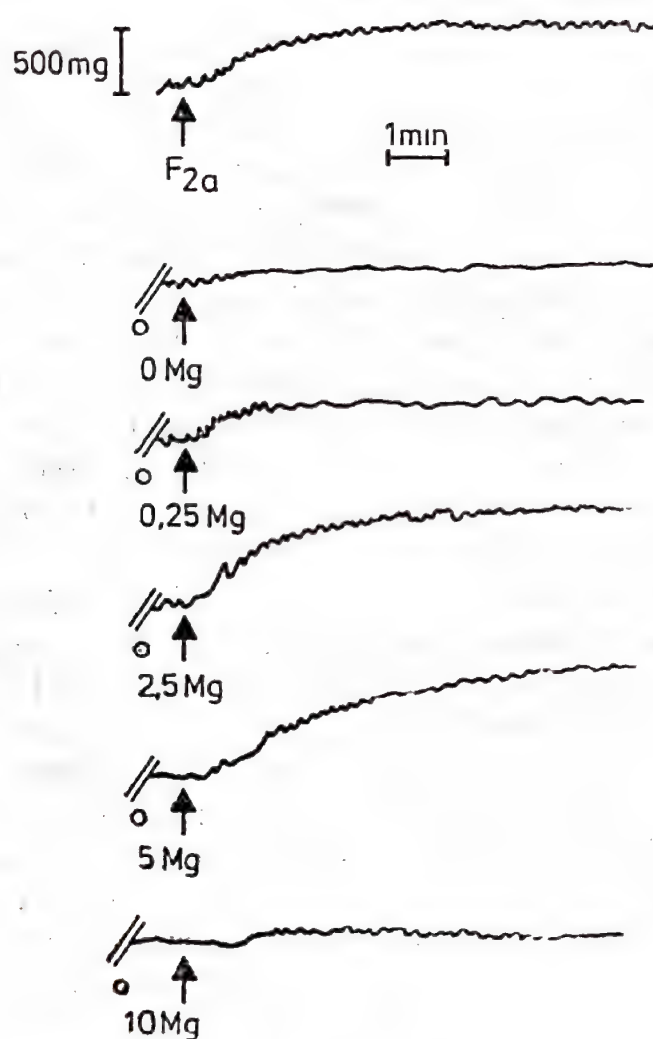


Fig. 43. Efecte diferențiate ale  $Mg^{2+}$  asupra răspunsului contractil al mușchiului neted aortic de șobolan (fragment longitudinal aortic izolat). Săgețile indică momentul stimulării acestuia cu  $PGF_{2\alpha}$  (0,25  $\mu g/ml$ ). Traseul de sus a fost obținut prin stimulare cu  $PGF_{2\alpha}$  în soluție Krebs-Ringer bicarbonată normală (cu un conținut de 1,25 mM  $Mg^{2+}$ ). După spălare în soluție Krebs-Ringer normală și relaxare, fragmentul aortic a fost reincubat succesiv timp de 15 minute în diferite concentrații de  $Mg^{2+}$  (așa cum se menționează în dreptul fiecărui traseu, mM  $Mg^{2+}$ ), după care a fost restimulat cu  $PGF_{2\alpha}$ . Bara verticală este scala tensiunii musculare [după Altura și colab. (33)].



$Mg^{2+}$  este mai mare, cu atât este mai mare tensiunea contractilă dezvoltată sub acțiunea  $PGF_{2\alpha}$ ) și că, spre deosebire de observații ocazionate de experiențe cu alte substanțe vasoactive (22, 26),  $Mg^{2+}$  nu realizează modificări paralele ale curbelor doză-răspuns. Cu toate că pe același preparat s-au obținut cu alte prostaglandine ( $PGA_1$ ,  $PGB_1$  și  $PGE_1$ ) efecte asemănătoare cu acelea produse de  $PGF_{2\alpha}$ , în condiția unei concentrații extracelulare de  $Mg^{2+}$  de 1,25 mM,  $PGB_1$  și  $PGE_1$  s-au dovedit a produce relaxarea mușchiului neted aortic, dependentă de doză, atunci când ele se află în concentrații mici. Concentrațiile extracelulare mari de  $Mg^{2+}$  (10 mM) blochează aproape total relaxarea mușchiului neted aortic indusă de dozele mici de  $PGB_1$ . Ca și în cazul  $PGF_{2\alpha}$ , contracțiile musculare maxime produse de  $PGB_1$  sînt dependente de concentrația extracelulară de  $Mg^{2+}$ , iar variațiile acestora realizează echivalențe cantitative în modificarea curbelor doză-răspuns. Însă, în contrast cu ceea ce se întîmplă în cazul mușchiului neted arterial, scăderea concentrației  $Mg^{2+}$  nu atenuează modificările induse de prostaglandine în activitatea mecanică a mușchiului neted din vena portă de șobolan. Pe de altă parte, nivelurile crescute de  $Mg^{2+}$  extracelular nu numai că reduc, în funcție de nivel, activitatea mecanică spontană a mușchiului neted portal, dar reduc și amplitudinea contracțiilor produse de prostaglandine, în timp ce nivelurile scăzute de  $Mg^{2+}$  extracelular nu influențează curbele doză-răspuns ale acestui mușchi sub acțiunea acestor compuși (29). Așadar, în privința efectului  $Mg^{2+}$  asupra răspunsului mușchiului neted arterial la prostaglandine există diferențe importante între compuși din diverse serii. În funcție de seria căreia îi aparțin, prostaglandinele reclamă concentrații diferite de  $Mg^{2+}$  extracelular pentru a induce un răspuns optim din partea mușchiului neted arterial. Cel mai înalt grad de potențare a răspunsului mușchiului neted aortic se obține cu  $PGA_1$ . Această observație nu este însă valabilă pentru mușchiul neted venos portal, care nu necesită  $Mg^{2+}$  în mediul extracelular pentru activarea contracției. În modularea contracției sau relaxării mușchiului neted arterial indusă de prostaglandine, rolul  $Mg^{2+}$  extracelular trebuie considerat în relație cu fixarea sau mobilizarea  $Ca^{2+}$  pe/de pe membrana celulară și cu permeabilitatea ei pentru acest ion (23, 26, 27, 30, 1711) și, probabil, în relație cu alte sisteme

funcționale celulare, cum este ATP-aza  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -dependentă (26—28, 30, 33, 55).

Relațiile dintre  $\text{Mg}^{2+}$  și  $\text{Ca}^{2+}$  în acest context reclamă câteva explicații suplimentare. Permeabilitatea membranelor celulelor musculare netede vasculare pentru  $\text{Ca}^{2+}$  s-a dovedit a crește în absența  $\text{Mg}^{2+}$  (26, 27, 30) și, din acest motiv, este greu de invocat acest factor pentru a explica pierderea capacității contractile a mușchiului neted vascular în medii deficiente în  $\text{Mg}^{2+}$ , dat fiind că creșterea concentrației intracelulare de  $\text{Ca}^{2+}$  ar trebui să aibă ca efect o creștere a acestei capacități. Este însă posibil ca fixarea  $\text{Ca}^{2+}$  pe zonele „neocupate” (prin lipsa  $\text{Mg}^{2+}$ ), membranice sau intracelulare, să ducă la reducerea  $\text{Ca}^{2+}$ , în forma sa ionizată, activă, ceea ce îl face indisponibil pentru o reacție „totală” cu actomiozina când mușchiul neted vascular este stimulat de prostaglandine, provocând pe această cale o scădere a răspunsului său maxim. O alternativă posibilă este aceea că o cantitate mai mică de actomiozină este activată în condițiile deficienței de  $\text{Mg}^{2+}$  (1469), demonstrat fiind că  $\text{Mg}^{2+}$  are un efect direct asupra stării fizice a actomiozinei arteriale, efect corelat cu activarea ei (1469).

Alți cationi ( $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ ) au fost, de asemenea, incriminați în modificarea răspunsului contractil al mușchiului neted vascular la prostaglandine (870, 898), dar încă nu s-au putut stabili exact natura relațiilor și nici măcar relațiile cantitative dintre ei și acest răspuns. Se știe însă că transportul activ de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  prin membranele celulare la mamifere este dependent de scindarea ATP, ca urmare a intervenției unei ATP-aze membranice  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -dependente, o enzimă (sau un sistem enzimatic membranic) care reclamă în mod obligatoriu un anumit nivel de  $\text{Mg}^{2+}$  (1562) și care asigură, în același timp, un echilibru ionic dinamic între spațiile intracelular și extracelular și, bineînțeles, contribuie la realizarea condițiilor pentru o funcție normală a celulei musculare netede vasculare (55, 567, 641). În experiențe în care s-a produs inhibiția acestei enzime [fie prin folosirea ouabainei, fie prin expunere la medii fără  $\text{K}^+$  (583, 1562)], s-a constatat că răspunsurile contractile la vasopresină, oxitocină, AT II, A,  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGB}_1$  (deci o gamă variată de agenți vasoactivi) nu sînt atenuate chiar dacă se folosesc concentrații mari de ouabaină (32), ceea ce înseamnă că pompa membranică



de  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$  nu este interesată în reactivitatea dependentă de  $\text{Mg}^{2+}$  a mușchiului neted vascular față de acești agenți. În schimb, s-a demonstrat că ouabaina inhibă răspunsurile contractile ale arterelor mezenterice de câine la prostaglandine din seriile E și F și, ceea ce este mai interesant, s-a constatat că venele mezenterice de șobolan, care sînt „extrem de insensibile la tratamentul cu ouabaină” sînt insensibile și la acțiunea acestor prostaglandine (870, 1657). De asemenea, s-a observat că răspunsurile contractile ale arterelor tibiale izolate la  $\text{PGA}_2$  și la metabolitul ei,  $\text{PGB}_2$ , care se însoțesc de o pierdere însemnată de  $\text{K}^+$  din celulele lor musculare (411, 621), sînt potențate și nu inhibate de concentrații de difenilhidantoină care abolesc pierderea celulară de  $\text{K}^+$  indusă de ouabaină (622). Cum acțiunea  $\text{PGA}_2$  și  $\text{PGB}_2$  asupra mușchiului neted vascular este, cel puțin în parte, dependentă de eliberarea de NA din stocurile granulare intraparietale vasculare (623), s-a pus problema dacă difenilhidantoina își exercită acest efect printr-o acțiune indirectă, mediată de NA, sau printr-o acțiune directă asupra acestui mușchi. Cea dintîi cale pare a fi cea adevărată, pentru că s-a observat că această substanță potențează răspunsul contractil al mușchiului neted vascular la stimulare nervoasă și NA și nu și răspunsul său la tiramină (622), ceea ce sugerează că ea poate acționa fie la nivel presinaptic, prin stimularea eliberării NA indusă de aceste prostaglandine, fie la nivelul  $\alpha$ -adrenoreceptorilor prin creșterea concentrației efective de NA, ca urmare a inhibiției captării neuronale a acesteia [fapt de altfel demonstrat (656)], dar nu se pot diferenția precis aceste două mecanisme din cauza lipsei ei de acțiune asupra răspunsului vascular la tiramină.

Mecanismul(e) prin care difenilhidantoina atenuează răspunsul vasodilatator sistemic la  $\text{PGA}_2$  nu este (sînt) cunoscut(e). Este puțin probabil ca difenilhidantoina să opereze ca un veritabil antagonist al  $\text{PGA}_2$ , dat fiind că, pe de o parte, ea s-a dovedit a nu influența vasodilatația produsă de  $\text{PGA}_2$  (622) și, pe de altă parte, ea s-a dovedit a potența *in vitro* răspunsul mușchiului neted arterial la această prostaglandină (622). Este posibil, mai curînd, să aibă loc o sumărie algebrică a acestor două efecte opuse ale ei (*in vivo* ea relaxează acest mușchi, în timp ce *in vitro* ea îl contractă), care să ducă la o aparentă inhibiție prin difenilhidantoină a vasodilatației induse de  $\text{PGA}_2$ .

*in vivo*. O alternativă la acest mecanism ar fi aceea că difenilhidantoina ar putea stimula fixarea cutanată a  $\text{PGA}_2$  și ar preveni, pe această cale, conversiunea ei în  $\text{PGG}_2$ , micșorând astfel concentrația sistemică efectivă a substanțelor vasodilatatoare. Nici mecanismul(ele) prin care acționează ouabaina *in vivo* asupra vasomotricității nu este (sînt) cunoscut(e). Efectul vasoconstrictor cutanat al  $\text{PGB}_2$  este foarte puțin atenuat dacă animalele sînt pretratate cu ouabaină și nu este deloc influențat dacă  $\text{PGA}_2$  sau  $\text{PGB}_2$  se administrează înaintea ouabainei (622), ceea ce sugerează fie că ouabaina,  $\text{PGA}_2$  și  $\text{PGB}_2$  au mecanisme comune de acțiune, fie că ele folosesc aceeași cale pentru a iniția acțiunile lor biologice. Indiferent de mecanism, este neîndoielnic că  $\text{PGA}_2$  și  $\text{PGB}_2$ , care nu sînt metabolizate în plămîn și se pot acumula în plasmă și țesuturi după administrarea unor preparate exogene (1174, 1375) și care au efecte persistente asupra neurotransmisiei adrenergice și asupra reactivității vasculare (878, 1405), întrunesc condițiile pentru a interfera efectul inhibitor al ouabainei asupra răspunsului vascular la agenți vasoactivi, inclusiv prostaglandinele. Am menționat mai înainte că prostaglandinele din seriile A, B, E și F se găsesc în relații funcționale evidente cu  $\text{Mg}^{2+}$ . Reamintim cu această ocazie că prostaglandinele din seria E pot modifica alostericitatea unei ATP-aze  $\text{Mg}^{2+}$ -dependente în numeroase țesuturi (852) și, în consecință, s-ar putea face afirmația că prezența acestor prostaglandine înainte de administrarea ouabainei ar putea limita sau anula capacitatea ei de a se fixa la locul ei de acțiune sau ar putea perturba faze din mecanismul ei de acțiune consecutive acestui moment, iar administrarea ouabainei înaintea  $\text{PGA}_2$  sau  $\text{PGB}_2$  ar putea inversa rolurile acestor compuși.

Din informațiile pe care le deținem, se pare că pînă în prezent nu s-a constituit o evidență experimentală privitoare la eventuale influențe ale unor anioni asupra răspunsului mușchiului neted vascular la prostaglandine.

Inducerea răspunsului contractil al mușchiului neted vascular de către prostaglandine pare a fi condiționată într-o măsură importantă de metabolismul oxidativ (24, 348, 467, 1328) și, cel puțin pentru  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGA}_2$  și  $\text{PGB}_2$ , acest fapt nu este pus în prezent la îndoială (312, 628). Așa cum pentru producerea contracțiilor mușchiului neted intestinal la cobai sub acțiunea  $\text{PGE}_1$  glucoza este



necesară chiar în prezența oxigenului (467), ea este necesară și pentru mușchiul neted vascular într-o asemenea circumstanță (24, 25, 628). Astfel, concentrații scăzute de  $PGB_1$  s-au dovedit a relaxa mușchiul neted aortic de șobolan în condiții standard (în prezența glucozei, 95% oxigen), răspunsul fiind dependent de doză (24). Însă, dacă același țesut este oxigenat în același fel, dar în lipsa glucozei, el nu se mai relaxează sub acțiunea unor concentrații mici de  $PGB_1$  și, mai mult, curbele doză-răspuns sînt deviate progresiv spre dreapta, concomitent cu o diminuare progresivă a răspunsului său pe măsură ce durata privațiunii de glucoză crește (24). [În condiții identice, curbele doză-răspuns pentru  $PGE_1$  nu sînt deviate spre dreapta (24).] Cu toate că răspunsul muscular maxim indus de  $PGB_1$  nu este afectat de hipoxie în prezența glucozei, mușchiul neted aortic nu se mai relaxează sub acțiunea prostaglandinelor hipotensoare în această circumstanță. Anoxia evidențiază și mai mult aceste efecte. Spre deosebire de datele furnizate de experiențe efectuate pe mușchi neted aortic, datele obținute din experiențe efectuate pe mușchi neted din vena portă de șobolan arată că în cazul contracțiilor induse de  $PGE_1$  curbele doză-răspuns sînt influențate în mod deosebit de anoxie, chiar în prezența glucozei (de exemplu, după două ore de anoxie tensiunea mușchiului neted scade de la  $705 \pm 45$  mg la  $135 \pm 21$  mg). Lipsa glucozei duce rapid la o totală lipsă de reactivitate la  $PGE_1$  a mușchiului neted portal (în 15–20 minute), chiar în prezența oxigenului (24, 29). Este clar că mușchiul neted portal se comportă total diferit decît mușchiul neted aortic și, ceea ce este mai surprinzător, acest mușchi se comportă față de  $PGE_1$  în această circumstanță altfel decît se comportă sub acțiunea altor prostaglandine în aceeași circumstanță (29). Se poate spune, așadar, că relaxarea sau contracția mușchiului neted arterial induse de prostaglandine sînt dependente de o sursă imediată de substrat exogen pentru producerea de energie și că această energie poate fi furnizată pe o cale metabolică ce utilizează glucoza pentru sinteza de ATP. De asemenea, se poate spune că modificarea marcată și progresivă a curbelor doză-răspuns observată în cazul mușchiului neted aortic, ca și pierderea completă a capacității mușchiului neted venos de a răspunde la  $PGE_1$  în medii oxigenate, dar lipsite de glucoză, sînt edificatoare în privința nece-

sității prezenței glucozei pentru menținerea receptorului prostaglandinic din anumiți mușchi vasculari într-o stare funcțională adecvată, așa cum a fost postulat pentru cazurile altor substanțe vasoactive (25, 31). Bineînțeles, aceste observații trebuie luate în considerație în relațiile lor cu interacțiunile dintre prostaglandine și sistemul celular AC-AMPC-FDE (594, 980, 1540). Este interesant de semnalat că, potrivit datelor lui Dunham și colab. (457), constricția venelor superficiale indusă de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  se asociază cu o creștere a nivelului de GMPc, în timp ce dilatația acestor vene indusă de  $\text{PGE}_2$  se asociază cu creșterea nivelului de AMPC în țesutul vascular. Aceleași observații au fost făcute și pe vene provenind din diverse viscere (875, 876). În condiția creșterii nivelului AMPC sub acțiunea  $\text{PGE}_1$  sau  $\text{PGE}_2$  s-a observat o tendință de scădere a nivelului GMPc (876), ceea ce înseamnă că relaxarea și contracția mușchiului neted vascular sub acțiunea prostaglandinelor trebuie corelată cu modificările pe care ele le induc în raportul AMPC/GMPc în acest țesut.

În legătură cu efectul prostaglandinelor asupra mușchilor netezi vasculari, o problemă deloc neglijabilă este aceea că prostaglandinele folosite în experiențe ale căror rezultate au fost prezentate mai sus sînt dizolvate în mod obișnuit în etanol. Problema etanolului în acest caz este ridicată, pe de o parte, de observația recentă că această substanță poate stimula biosinteza prostaglandinelor din seriile E și F în unii mușchi netezi (de exemplu, mușchiul neted gastric la șobolan) (357), iar pe de altă parte, de constatările — la fel de recente — că etanolul poate modifica *per se* excitabilitatea mușchiului neted vascular (35, 468), că etanolul în concentrații mici (5—20 mM) poate inhiba în mod remarcabil răspunsul contractil al arterelor și venelor izolate de șobolan (34, 469) și, în sfîrșit, că în contrast cu ceea ce se întîmplă în cazul  $\text{PGE}_1$  etanolul în aceleași concentrații mici, ca și în concentrații mari (170 mM), potențează contracțiile vaselor sanguine izolate de șobolan induse de  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGB}_1$  (34, 469). Nu se știe încă pe ce căi realizează etanolul aceste efecte (prin influențarea sintezei prostaglandinelor sau a activării transportului de  $\text{Ca}^{2+}$  ori pe amîndouă căile) (34, 35, 469), dar oricum aceste efecte constituie o realitate de care trebuie să se țină seamă atunci cînd se evaluează, sub aspectul semnificației lor, observații ca cele de mai sus.



## Rolul prostaglandinelor în mecanismul de închidere a canalului arterial

Înteruperea neonatală a *shunt*-ului arteriovenos realizat prin canalul arterial (*ductus arteriosus*) este unul dintre procesele principale care transformă circulația sanguină fetală în circulație sanguină de tip adult. Stimulul și mecanismul închiderii rapide a canalului arterial sînt încă obscure. Pînă nu de mult, s-a considerat că creșterea bruta a  $pO_2$  sanguin în momentul în care s-a declanșat ventilația pulmonară ar fi cauza directă a închiderii lui (971, 975). După ce s-a demonstrat în experiențe *in vitro* că tonusul intrinsec al mușchiului neted vascular, care crește odată cu creșterea concentrației de  $O_2$ , este determinat de sinteza de prostaglandine, el fiind un efect direct al acțiunii acestora (467), rolul posibil al acestor compuși a fost luat în considerare în două teorii, alternative, privind închiderea canalului arterial: una o explică prin intervenția unor prostaglandine din seria E, care ar menține deschis acest canal în cursul vieții intrauterine și ar preveni închiderea lui prematură (344) (nivelul lor sanguin „prăbușindu-se” în momentul nașterii), iar alta prin intervenția  $PGF_{2\alpha}$ , care ar provoca închiderea lui imediat după naștere (1619). Se pare însă că procesul închiderii acestui canal imediat după naștere este explicat, dar numai parțial, de ambele teorii. Astfel, experiențe *in vitro*, modelul experimental fiind *ductus arteriosus* izolat, provenind de la fetuși din specii diferite (iepure, cobai, om) au arătat că  $PGF_{2\alpha}$  are un puternic efect constrictor asupra canalului arterial izolat de iepure și cobai, efect amplificat în mod remarcabil prin creșterea  $pO_2$  în lichidul de perfuzie sau baia de organe, în timp ce  $PGE_1$  și  $PGE_2$  au efect relaxant asupra canalului arterial izolat de iepure, cobai și om (975). Este de menționat că IM (10–50  $\mu g/ml$ ) s-a dovedit a mări tonusul acestui preparat perfuzat *in vitro* (și a potența în acest caz răspunsul miogen la stimulul presional) sau s-a dovedit a nu avea un efect și că pretratamentul cu IM (15 mg/kg, 2–24 ore înainte de sacrificare) al animalelor în gestație este urmat de creșterea rezistenței la perfuzie a canalului arterial izolat și accelerarea închiderii lui. Potențarea răspunsului miogenic al canalului arterial izolat, perfuzat *in vitro*, la stimulul presional, indusă de IM, nu poate fi blocată de prosta-

glandine din seria E (975). Aceste observații *in vitro* sînt concordante cu observații *in vivo*, potrivit cărora, imediat după naștere, nivelul  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în sîngele circulant crește considerabil (1478), iar IM grăbește închiderea neonatală a canalului arterial (1538), efect explicat atît prin interferența sa cu biosinteza prostaglandinelor, cît și prin acțiunea sa directă asupra mușchiului neted vascular (975). Așadar, pe lîngă altele, prostaglandinele au permis o mai amplă înțelegere a originii și dezvoltării unora dintre defectele congenitale cardiovasculare cele mai frecvente și, bineînțeles, este de sperat că, folosindu-le în terapeutică, se va putea interveni practic, mai eficace și fără riscurile unei intervenții chirurgicale, în prevenirea și tratarea acestora.

## Sistemul bronhopulmonar

### Efecte asupra mușchilor netezi traheobronșici

La fel cum se întîmplă în cazul mușchilor netezi vasculari, prostaglandinele acționează în mod diferit asupra mușchilor netezi traheobronșici. Astfel, în experiențe *in vitro* s-a constatat că  $\text{PGE}_1$  relaxează mușchiul neted bronșic uman, în timp ce  $\text{PGF}_{2\alpha}$  îl contractă.  $\text{PGE}_2$  are acțiune similară aceleia a  $\text{PGE}_1$  asupra acestui mușchi, însă ceva mai slabă (42, 1474, 1475, 1544, 1664). [Cum în țesutul pulmonar la om se găsesc atît  $\text{PGE}_2$ , cît și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (46, 63), se consideră că supraproducția de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este responsabilă de bronhospasm (794), diminuînd astfel compliancea pulmonară și ventilația alveolară (1476)]. Aceste rezultate au fost confirmate de observații *in vivo* la bolnavi astmatici la care s-au administrat  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$  sau  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sub formă de aerosoli (402, 403, 719, 728, 804, 1147, 1568). La oameni cu astm bronșic,  $\text{PGE}_1$  în aerosoli produce o creștere marcată a volumului expirator după o respirație forțată ( $\text{VEMF}_{25}$ ), în timp ce la subiecții normali ea nu are nici un efect asupra acestui parametru de ventilație pulmonară sau produce, cel mult, un mic acces de tuse (402). Efectul bronhoconstrictor al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și efectul bronhodilatator al  $\text{PGE}_1$  au fost evidențiate și în experiențe pe animale de laborator (65, 973, 1108). La cîine,  $\text{PGE}_1$



s-a dovedit a suprima efectul bronhoconstrictor al histaminei și al stimulării vagale (1108). În mod surprinzător, izoprenalina este la om de zece ori mai eficace decât  $\text{PGE}_1$  în producerea bronhodilației, în timp ce histamina este aproximativ echipotentă cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în producerea bronhoconstricției (566). Aceste observații au putut fi făcute și după administrarea intravenoasă a acestor substanțe la cobai sau în experiențe pe mușchi neted bronșic izolat provenind de la această specie (1015, 1108). La cobai,  $\text{PGE}_1$  are un efect bronhodilatator de 10—100 ori mai puternic decât izoprenalina, efectul ei nefiind suprimat de propranolol (403, 1015). Efectul bronhodilatator al  $\text{PGE}_1$  nu a putut fi evidențiat însă la primate (1015). Spre deosebire de  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ale căror efecte asupra mușchilor netezi traheobronșici sînt invariabile,  $\text{PGE}_2$  induce răspunsuri paradoxale din partea acestor mușchi atît *in vitro*, cît și *in vivo* (1150, 1566, 1567). Această prostaglandină s-a dovedit a relaxa mușchiul neted traheobronșic în experiențe pe unele preparate și a-l contracta în experiențe pe alte preparate, dar nu s-a observat niciodată ca ea să producă relaxarea și contracția lui pe același preparat (566). Este interesant că  $\text{PGE}_2$  are o curbă concentrație/relaxare similară aceleia a  $\text{PGE}_1$  și o curbă concentrație/constricție similară aceleia a  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , cu toate că ea are o acțiune relaxantă și, respectiv, constrictivă asupra acestui mușchi, ceva mai slabă decât acțiunile lor în experiențe *in vitro*. În acțiunea asupra mușchiului neted traheobronșic uman, s-a evidențiat o tahifilaxie încrucișată între  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , în timp ce capacitatea de răspuns a acestui mușchi la  $\text{PGE}_1$ , izoprenalina și histamină nu este afectată de administrări consecutive, la intervale mici, ale acestor compuși și  $\text{PGE}_2$  (566). Aceste rezultate, alături de constatarea că polifloretifosfatul (1150) și acidul flufenamic (358, 1015) blochează sau atenuează contracția mușchiului neted traheobronșic indusă de  $\text{PGE}_2$ , fără a influența contracțiile produse de ACh și histamină, sugerează că  $\text{PGE}_2$  contractă acest mușchi prin stimularea directă a receptorilor săi pentru  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Este posibil ca  $\text{PGE}_2$  să relaxeze mușchiul neted traheobronșic și printr-o stimulare directă a receptorilor săi pentru  $\text{PGE}_1$ , dat fiind că antagoniștii  $\beta$ -adrenergici s-au dovedit a nu bloca răspunsurile lui la  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  (1150). Pe baza acestor observații, se poate presupune că la om mușchii netezi tra-



heobronșici se deosebesc între ei prin conținutul lor de receptori pentru  $PGE_1$  și  $PGF_{2\alpha}$  (consecință a unor deosebiri genetice sau, probabil, a unor modificări morfofuncționale patologice). Un factor patogenic posibil al astmului bronșic ar fi variația individuală a numărului receptorilor pentru diverse prostaglandine în mușchii netezi traheobronșici. Cum bolnavii astmatici s-au dovedit, fără excepție, a fi extrem de sensibili la  $PGF_{2\alpha}$ , în timp ce sensibilitatea lor la  $PGE_2$  este variabilă de la individ la individ (1147), s-ar putea presupune că acești bolnavi posedă în mușchii lor traheobronșici un foarte mare număr de receptori pentru  $PGF_{2\alpha}$  și un număr mic de receptori pentru  $PGE_1$ , predominanța celor dintâi explicînd lipsa activității bronhodilatatoare a  $PGE_2$  la acești bolnavi.

În ciuda mării similitudini de configurație moleculară,  $PGF_{2\beta}$ , stereoizomerul  $PGF_{2\alpha}$ , este un bronhodilatator la cobai (1459), dar eficiența sa la om este discutabilă, pentru că în acest ultim caz măsurătorile de debite expiratorii au arătat că  $PGF_{2\beta}$  produce, într-o primă fază, mai curînd o bronhoconstricție decît o bronhodilatație (692). Mai mult, s-a observat că bolnavii astmatici prezintă o remarcabilă hipersensibilitate la  $PGF_{2\beta}$  (1559). Bronhoconstricția inițială consecutivă administrării  $PGF_{2\beta}$  la subiecți sănătoși pare a fi urmată de o creștere tardivă a volumului expirator maxim (VEM), care este mai pronunțată către sfîrșitul unei expirații forțate ( $VEMF_{25}$ ) (692). Debitul expirator la volume pulmonare joase fiind un indicator indirect al rezistenței în căile aeriene mici (cu un diametru sub 2 mm) (239), această modificare ar putea fi considerată ca un efect bronhodilatator al  $PGF_{2\beta}$  la acest nivel. Mecanismul bronhodilatației tardive după administrarea de  $PGF_{2\beta}$  ar putea consta și dintr-un efect de *rebound*, observat uneori după bronhoconstricții produse de agenți iritanți locali ( $PGF_{2\beta}$  ar putea avea o astfel de acțiune, mai ales atunci cînd se administrează sub formă de aerosoli, cum s-a procedat în investigațiile relatate mai sus).

Pe modele experimentale de „astm bronșic alergic” [cîini sensibilizați la antigen standard din *Ascaris lumbricoides* (974)], s-a putut constata, în mod surprinzător, că în timp ce „răspunsul pulmonar” la ACh și histamină nu este compatibil cu reactivitatea căilor aeriene ale bolnavilor astmatici la aceste substanțe [reactivitate foarte bine sta-



bilită (401, 750, 830, 1114, 1228, 1605)], „răspunsul pulmonar” la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  evoluează în mod similar aceluia observat la bolnavii astmatici (creșterea reactivității căilor aeriene), diferența fiind în acest caz doar de ordin cantitativ (reactivitatea căilor aeriene la bolnavii astmatici este de 1,5—800 ori mai mare) (973). Această observație este concordantă cu constatarea că, în cursul hipersensibilizării imunologice, plămînul uman eliberează cantități crescute de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și histamină (1147, 1372). Efectul pare a fi mediat, cel puțin parțial, de o componentă vagală reflexă, deoarece el este atenuat în mod semnificativ după administrare de atropină în doze care produc o blocare colinergică totală (826, 973, 1232, 1792) și catecolamine, despre care se știe că joacă un rol important atât în patogenia astmului bronșic (1146, 1148), cât și în aceea a altor forme de șoc anafilactic, prin inhibiția eliberării de histamină (88, 1521) și a unor prostaglandine (1149).

$\text{PGB}_2$  are acțiune bronhoconstrictoare, dar în contrast cu acțiunea sa vasoconstrictoare, acțiunea ei bronhoconstrictoare nu este influențată de difenilhidantoină, fiind influențată însă de ouabaină (622), ceea ce înseamnă că bronhoconstricția provocată de acest compus prostaglandinic se datorește unei acțiuni stimulante directe asupra mușchiului neted bronșic (623).

### Efecte asupra relației ventilație alveolară — perfuzie perialveolară

Se știe că *in vivo* se realizează în plămîn o foarte strînsă corelație între ventilația alveolară și perfuzia sanguină perialveolară, ceea ce face ca zonele hiperventilate să fie hiperperfuzate, iar zonele hipoventilate să fie hipoperfuzate. Această corelație este explicată ca fiind rezultatul unui mecanism reflex, care ar sta la baza răspunsului vascular presor pulmonar la hipoxie. În secțiuni anterioare, s-a arătat că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  are în același timp un efect bronhoconstrictor și un efect vasopresor pulmonar, efecte care se substituie relației de mai sus. Mai mult, așa cum arată datele prezentate în aceste secțiuni,  $\text{PGE}_1$  exogenă inhibă hipertensiunea pulmonară indusă de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ceea ce se conjugă foarte bine cu observația că, la câini anesteziați,  $\text{PGE}_1$  exogenă administrată în perfuzie intravenoasă (5

$\mu\text{g/kg/min}$ ) inhibă nu numai răspunsul vasopresor pulmonar la  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ci și răspunsul vasopresor pulmonar la hipoxie (1806). În experiențe pe iezi nou-născuți s-a demonstrat, de asemenea, că  $\text{PGE}_1$  exogenă poate diminua în mod substanțial acest răspuns (717). Mai mult, vasoconstricția care însoțește pneumonia lobară la câine poate fi redusă în mod considerabil prin administrare intravasculară de  $\text{PGE}_1$  ( $10 \mu\text{g/min}$ ) (589). Aceste observații sînt concordante cu scăderea rezistenței vasculare pulmonare induse de  $\text{PGE}_1$  în condiții de normoxie la om (293), câini (19, 876), bovine (1062), porci (875) și fetuși de capră (300). Mecanismul prin care hipoxia alveolară produce vasoconstricție pulmonară este socotit a fi un mecanism reflex, dar nu este exclus ca prostaglandinele să influențeze acest mecanism într-un mod particular. Faptul că  $\text{PGE}_1$  poate inhiba eliberarea NA la nivelul terminațiilor nervoase simpatice a fost prezentat pe larg într-o secțiune anterioară. Acest fapt constituie un element important de incriminare a prostaglandinelor în mecanismul reflex pulmonar menționat mai sus. De asemenea, s-a constatat că  $\text{PGE}_1$  reduce degranularea mastocitelor (1676) și, pe această cale, ea poate reduce eliberarea unui alt mediator simpatomimetic important, și anume 5-HT. Fără îndoială că o componentă a mecanismului prin care  $\text{PGE}_1$  contracarează răspunsul vasopresor pulmonar la hipoxie este și stimularea AC și creșterea consecutivă a conținutului de AMPc în mușchiul neted vascular pulmonar. Efectul direct al  $\text{PGE}_1$  asupra acestui mușchi este, de asemenea, posibil, dat fiind că ea este capabilă să diminueze răspunsul vasopresor pulmonar la  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . În timp ce hipoxia pare a reclama un mediator pentru a provoca vasoconstricția pulmonară,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este considerată ca agent cu acțiune directă asupra celulei musculare netede bronșice și vasculare pulmonare.

Faptul că  $\text{PGE}_1$  este în stare să prevină răspunsul vasopresor pulmonar la hipoxie poate avea importanță deosebită pentru bolnavii cu ciroză hepatică, la care s-a constatat că acest răspuns nu mai are loc. Explicația ar fi aceea că  $\text{PGE}_1$  formată în splină și, în general, în regiunea abdominală, nemaiputînd fi degradată de ficatul cirotic, ajunge în circulația pulmonară unde își desfășoară acțiunea depresivă asupra acestui răspuns, realizînd astfel o stare continuă de insensibilitate a mușchiului neted vascular pulmonar față de hipoxie. Această constatare poate fi luată în con-



siderație ca eventual element de diagnostic și prognostic al acestei boli.

Așadar,  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (și, probabil,  $\text{PGE}_2$ ) par a juca rolul de modulatori ai tonusului mușchilor netezi ai vaselor pulmonare și ai bronhiilor și este posibil ca anumite forme de astm bronșic să fie inițiate de o carență de  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$ , asociată cu un exces de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (403, 793, 795, 1154), instituite ca urmare a unei perturbații locale a metabolismului lor.

### Rinichiul și căile urinare extrarenale

În tabelul 15 se poate vedea că dintre organele cele mai importante ale șobolanului, medulara renală conține cantitățile cele mai mari de  $\text{PGA}_2$ ,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (exceptând această din urmă prostaglandină în cazul plămânului). Rata sintezei de  $\text{PGE}_2$  în celulele medularei renale este de 19,6  $\mu\text{g/g/60 min}$ , iar cea a sintezei de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  de 20,8  $\mu\text{g/g/min}$ . Producția medularenală de  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este stimulată de catecolamine și substanțe adrenergice (de exemplu, oxifedrina) și este ușor deprimată de substanțe adrenolitice (de exemplu, prenilamina) (223). Se consideră că aminele biogene joacă rol de cofactori naturali ai sintetazei prostaglandinice din țesutul renal (1670). Celulele medulare renale își păstrează capacitatea de a produce prostaglandine în cantități substanțiale, în special prostaglandine din seria E, chiar și în culturi celulare (459, 690, 1224, 1225). Cantitățile de prostaglandine sintetizate în această circumstanță de către celule sînt egale sau depășesc cu mult pe acelea raportate în cazul altor culturi celulare (516, 651, 836, 1056). Acidul arahidonic stimulează formarea prostaglandinelor de către celulele medulare renale în cultură, iar IM, AAS și meclofenamatul produc o inhibiție de 80—90% a acestui proces (459, 1225).

Prostaglandinele sînt eliberate de medulara renală în cursul stimulării nervilor renali (458), al perfuziei cu NA sau AT II în artera renală (1166, 1167, 1172), al contracției splenice (518, 578) sau în cursul stimulării electrice a stomacului (143). Așadar, rinichiul răspunde prin eliberarea de prostaglandine la acțiunea unor factori de o foarte largă varietate.

## Efecte asupra diurezei apoase și sodate

Administrate în artera renală la câine în condiții de hipotenzie,  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGA}_1$  ( $0,01-2 \mu\text{g}/\text{min}$ ) produc o creștere a volumului urinar și a excreției de sodiu, potasiu și clor prin urină (753, 795). Între aceste limite de doză aceste prostaglandine nu au efect semnificativ asupra presiunii arteriale sistemice medii și a ratei de filtrare glomerulară, dar măresc debitul sanguin renal și reduc extracția de PAH. În acest caz, este logic să se considere că creșterea volumului urinar este secundară, în special, unei reduceri a reabsorbției tubulare de  $\text{Na}^+$  (795). La această acțiune s-ar putea adăuga modificarea permeabilității pentru apă a unor structuri ale rinichiului și căilor urinare. De exemplu, s-a constatat că la iepure  $\text{PGE}_1$  inhibă creșterea permeabilității pentru apă a tubilor colectori renali indusă de vasopresină (1297) și că ea are un efect similar la nivelul vezicii urinare (1298).

Probleme mult mai complexe privind implicațiile prostaglandinelor în diureza apoasă și sodată sînt ridicate de condițiile în care se realizează o creștere a volumului lichidului intracelular și/sau extracelular. Astfel, în experiențe pe șobolan, efectuate într-un dispozitiv de circulație încrucișată, s-a demonstrat că expansiunea volemică salină a donatorului provoacă totdeauna o mare scădere a presiunii sanguine (arteriale) a receptorului și că nefrectomia bilaterală a donatorului produce o reducere considerabilă a hipotensiunii arteriale a receptorului și a nivelului său sanguin de prostaglandine. În consecință, este rezonabil să se presupună, pe baza acestor observații, că scăderea presiunii sanguine a acestuia este provocată de eliberarea de prostaglandine din rinichiul donatorului (1319). Pe de altă parte, s-a constatat că expansiunea volemică salină la șobolanul normal sau la șobolanul anesteziat duce la eliberarea de prostaglandine în sângele circulant (1317, 1318). Prostaglandinele eliberate în cursul expansiunii volemice aparțin seriilor E și A (adică tocmai acelor serii de prostaglandine care se află în cantitatea cea mai mare în medulara renală) (1319). Semnificația fiziologică a eliberării renale de prostaglandine din seriile E și A în cursul expansiunii volemice constă în faptul că, într-o astfel de împrejurare, aceste prostaglandine pot reduce creșterea presiunii arteriale provocînd scăderea tonusului fibrei muscu-





lare netede vasculare (521, 786, 857, 1548, 1725), inhibiția neurotransmisiei simpatice (733, 1166, 1167, 1172, 1322, 1777) și creșterea diurezei apoase și sodate (521, 786, 857, 1723).

Creșterea natriurezei consecutive creșterii volemice saline s-ar putea explica printr-o multitudine de factori: creșterea debitului sanguin renal și a ratei de filtrare glomerulară (determinată de creșterea presiunii arteriale și venoase, scăderea hematocritului și, implicit, a presiunii oncotice a plasmei) (99, 245, 961, 1165, 1261), acțiunea directă a prostaglandinelor și a altor agenți biochimici asupra celulelor tubulare renale (realizând un efect similar „natriurezei de denervare”) (229, 857, 1318, 1723), intervenția unor fenomene electrofiziologice și energometabolice renale particulare (90, 435), intervenția aldosteronului și/sau a unui agent anti-ADH (90, 752, 1297, 1298). Multitudinea de procedee experimentale de expansiune volemăică acută [circulație încrucișată între un animal „donator” și unul „receptor” al expansiunii volemice (435) sau între rinichi *ex vivo* (1629) sau echilibrarea volumului mediului salin cu sângele animalului înainte de injectarea intravasculară a acestui mediu (99, 100)] a fost imaginată cu scopul de a stabili care este cota de contribuție a acestor factori la determinarea natriurezei. Ele au oferit posibilitatea constituirii unei evidențe experimentale considerabile în sprijinul apariției unui agent humoral natriuretic și/sau al dispariției unui agent humoral antinatriuretic în cursul și după expansiunea volemăică salină (855, 856, 1065, 1337). Intervenția unui agent natriuretic este cu atât mai verosimilă cu cât s-a constatat că răspunsul renal la expansiunea volemăică este extraordinar de rapid: încă în primul minut devin foarte evidente creșterea debitului urinar și creșterea excreției de NaCl. Acest răspuns pare a fi strâns corelat cu procesul însuși al expansiunii volemice mai curînd decît cu valoarea lui cantitativă, deoarece expansiunea volemăică susținută se poate asocia cu o natriureză a cărei creștere inițială este urmată de o descreștere progresivă (1818). El este nespecific și se însoțește de scăderea transportului tubular renal al glucozei (1449),  $\text{Ca}^{2+}$  (225, 1145), bicarbonatului (995), PAH (1723) și, probabil, al  $\text{Mg}^{2+}$  (1145) și al  $\text{Cl}^-$  (229). Ipoteticul agent humoral natriuretic apărut în această circumstanță a fost inclus în clasa unor polipeptide de origine nervoasă (377) și, mai recent, în aceea a prostaglan-



dinelor, care sînt considerate a fi „hormoni natriuretici“ (1032, 1035, 1039). Rațiunea considerării uneia sau mai multor prostaglandine ca agenți natriuretici (sau ca participanți la formarea și eliberarea unui astfel de agent) a fost nu numai acțiunea natriuretică directă a unor prostaglandine, ci și similitudinea dintre efectele lor și acelea ale expansiunii volemice asupra rinichiului [creșterea marcată a diurezei și natriurezei și, într-o mai mică măsură, a excreției de  $K^+$ ; creșterea debitului sanguin renal și redistribuția acestuia avînd ca urmare o mai intensă irigație corticală; neinfluențarea sau creșterea ratei de filtrare glomerulară; creșterea *clearance*-ului osmolalic; scăderea extracției de PAH (90, 860, 1143)]. Astfel, unele prostaglandine ( $PGE_2$  și  $PGA_2$ ) au o acțiune natriuretică semnificativă (1647) și micșorează extracția de PAH (1723) și captarea acestuia de către fragmentele de medulară renală *in vitro* (1039). Totuși, cantitativ, natriureza indusă de prostaglandine depășește rareori 10% din aceea care se observă în cursul expansiunii volemice (229). În ipoteza lui Lee și Ferguson (1031, 1035, 1039), care au lansat ideea rolului de „hormon natriuretic“ al prostaglandinelor, se presupune că  $PGA_2$  (sau un analog), prezent în mod normal în rinichi, este eliberată în circulație ca răspuns la expansiunea volemica și este ulterior readusă în corticala renală unde deprimă transportul tubular proximal. [Incriminarea  $PGA_2$  în acest caz se bazează, pe de o parte, pe faptul că ea are o foarte puternică acțiune natriuretică și, pe de altă parte, pe faptul că, spre deosebire de  $PGE_2$ , ea nu este extrasă din circulația sanguină de către plămîn.] O alternativă a circulației  $PGA_2$  de la locul de producere la locul de acțiune în cadrul acestui proces ar fi aceea că, după ce a fost secretată de celulele interstițiale ale papilei renale, ea trece direct în medulara renală externă și corticala renală (90, 1032, 1039) pe o cale intrarenală încă nedescoperită. Prostaglandinele ar putea ajunge din papilele renale în medulara externă și corticala renală, fie circulînd pe calea ramurilor ascendente ale *vasa recta* pînă în medulara renală internă și de-aici, prin venele lungi ale lui Barger și Herd (90), pînă în corticala renală, fie printr-un transfer contracurent din venele arcuate în arterele arcuate [în mod similar,  $PGF_{2\alpha}$  trece din vena ovariană în artera uterină (1158) și, dacă are loc un astfel de transfer la acest nivel, este de acceptat că el poate avea loc și în rinichi], fie pe calea cir-



culației sistemice (90). Ipoteza rolului de „hormon natriuretic” al prostaglandinelor lasă însă deschisă problema modului în care este stimulată formarea și eliberarea lor în cursul expansiunii volemice, pentru că în această circumstanță ar putea fi eliberate inițial prostaglandine de origine extrarenală mai curînd decît prostaglandine de origine renală. Datele de observație disponibile astăzi nu pot exclude nici posibilitatea ca prostaglandinele de origine extrarenală puse în circulație în acest caz să constituie o verigă intermediară, la nivel tisular, a eliberării unui depresant neprostaglandinic (de exemplu, un polipeptid) al transportului tubular renal. Totuși, cantități inhibitorii maxime de IM, administrate înainte de a se efectua încărcarea volemică acută, s-au dovedit a nu produce modificări semnificative ale natriurezei (229, 620, 945), deși el blochează creșterea debitului plasmatic renal indusă de expansiunea volemică acută fără a bloca însă creșterea ratei de filtrare glomerulară (229) și creșterea concentrației  $PGA_2$  în corticala renală (90) [ceea ce nu trebuie să surprindă, pentru că, așa cum s-a menționat mai sus, s-a observat și după administrare de prostaglandine o modificare importantă a debitului sanguin renal fără asocierea unei modificări corespunzătoare a ratei de filtrare glomerulară (942) și pentru că, în condițiile unei hemoragii acute (136) sau ale unei presiuni arteriale renale scăzute (1299), rezultatele obținute prin administrare de prostaglandine sînt concordante cu observația, aparent surprinzătoare, de mai sus]. Comportamentul  $PGA_2$  din corticala renală față de IM poate constitui un argument în sprijinul circulației intrarenale a prostaglandinelor în cursul expansiunii volemice, dat fiind că, la iepure, se realizează în acest caz o repartiție a prostaglandinelor din seria A proporțională cu masa tisulară a fiecărei zone renale: în corticala renală, care reprezintă aproximativ 70% din masa renală totală, se află aproximativ 1108 ng, în medulara renală, care reprezintă aproximativ 28% din masa renală totală, se află cam 62 ng, iar în papilele renale, care reprezintă numai 2% din această masă, se poate evidenția un deficit de aproximativ 203 ng, ceea ce ar fi foarte greu de explicat fără a accepta posibilitatea circulației intrarenale a prostaglandinelor, știut fiind că, în comparație cu medulara internă și papilele renale, activitatea sintetazei prostaglandinice în corticala renală este, practic,



neînsemnată (66, 90). Indometacinul poate bloca sinteza de prostaglandine prin inhibiția sintetazei prostaglandinice, dar nu poate influența repartiția unor prostaglandine preformate într-un țesut oarecare și, ca atare, nu este de așteptat ca el să influențeze nivelul prostaglandinelor din corticala renală, atîta vreme cît în această regiune activitatea sintetazei prostaglandinice este, în mod normal, foarte slabă. De asemenea, este greu de admis că prostaglandinele formate în papilele renale trebuie să urmeze odiseea întregii circulații sistemice înainte de a ajunge în corticala renală, după cum este greu de admis ca celulele corticalei renale să aibă o preferință de captare pentru prostaglandinele de origine extrarenală mai mare decît o au pentru prostaglandinele de origine renală. Cu toate acestea, nu trebuie exclusă și posibilitatea ca o anumită parte din cantitatea considerabilă de prostaglandine din seria A aflată în corticala renală în cursul expansiunii volemice saline să fie sintetizată *de novo* în această zonă renală, mai mult probabil în medulara renală externă și în corticala renală juxtamedulară (90, 1016). Acest raționament este concordant cu faptul că în cursul retenției de apă și sare induse de acetatul de dezoxicorticosteron are loc o depleție a granulelor osmiofile din celulele interstițiale ale medularei renale interne, care conțin prostaglandine (1222, 1693). O astfel de depleție de granule lipidice din celulele interstițiale ale medularei renale a fost observată și după cîteva zile de reducere a aportului de NaCl, restaurarea conținutului granular al acestor celule producîndu-se în primele 30 minute de repleție salină (795). În inhibiția reabsorbției tubulare de  $\text{Na}^+$  consecutivă creșterii debitului sanguin în corticala renală, indusă de prostaglandine și expansiunea volemice salină și, implicit, consecutivă creșterii presiunii sanguine în capilarele peritubulare (466), a fost incriminată și inhibiția de către acești compuși a ATP-azei  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ -dependente din pereții tubilor renali (1002).

Sinteza *de novo* a prostaglandinelor în medulara renală în cursul expansiunii volemice este susținută și de cercetările lui Terashima și colab. (1670), care au evidențiat o creștere persistentă a concentrației  $\text{PGE}_2$  în sîngele venei renale după injectarea intrarenală (pe calea arterei renale) de soluție hipertonică de NaCl la cîine. Atît durata, cît și amplitudinea acesteia sînt cu totul remarcabile. Incriminarea unei acțiuni toxice locale, intrarenale, a  $\text{Na}^+$ , ini-



fiatoare a sintezei de  $\text{PGE}_2$ , pare a fi lipsită de consistență, cu atât mai mult cu cât datele privind concentrația intrarenală de prostaglandine după încărcare salină sînt discordante: unele evidențiază o scădere a concentrației de  $\text{PGE}_2$  la șobolan (1694), altele o creștere a acesteia la cîine (1678), iar altele o creștere a concentrației de  $\text{PGA}_2$  la iepure (1039). Creșterea osmolalității plasmei după încărcare cu  $\text{Na}^+$  nu poate juca un rol critic în creșterea eliberării renale de  $\text{PGE}_2$ , pentru că după administrare de  $\text{NaCl}$  într-o concentrație (0,5 M) care nu influențează în mod semnificativ osmolalitatea plasmei, se produce o creștere semnificativă a nivelului acesteia în sîngele venos renal. De asemenea, nici creșterea debitului sanguin renal nu poate juca un astfel de rol în creșterea eliberării renale a  $\text{PGE}_2$ , fiindcă fenomenul are loc după administrarea de soluție salină și în cazuri în care debitul sanguin renal este menținut constant (1678). Spre deosebire de ceea ce se întîmplă cu  $\text{PGA}_2$ , IM abolește modificările concentrației intrarenale de  $\text{PGE}_2$  induse de administrarea de soluție hipertonică de  $\text{NaCl}$  (1678).

Numeroși cercetători (315, 522, 1041, 1819) au evidențiat efectul antihipertensiv și diuretic al  $\text{PGA}_1$  în perfuzie intravenoasă (0,1—2,1  $\mu\text{g/kg/min}$ ) la bolnavi cu hipertensiune arterială esențială și/sau cu stări edematoase, efectul diuretic cel mai puternic obținîndu-se cu doze sub 1,0  $\mu\text{g/kg/min}$ . Efectul diuretic al  $\text{PGA}_1$  nu a putut fi însă reprodus de Montgomery și colab. (1214) la subiecți normali și bolnavi hipertensivi supuși unei diete hiposodate (1,6 g/zi), cu toate că potrivit observațiilor lui Zusman (1863), efectuate pe oameni sănătoși, o dietă cu restricție de sare duce la creșterea nivelului plasmatic al  $\text{PGA}_1$ . Lipsa efectului diuretic al  $\text{PGA}_1$  în condițiile unui aport sodat scăzut la oameni normali și bolnavi hipertensivi nu poate fi corelată nici cu rezultatele lui Fulgraff și colab. (563), potrivit cărora efectul diuretic al  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGE}_2$  la șobolani este dependent, cantitativ, de balanța de  $\text{Na}^+$ ; în cazul unui aport scăzut de  $\text{NaCl}$ , diureza și natriureza sînt stimulate de aceste prostaglandine, dar se obține un efect opus în cazul unui aport crescut de  $\text{NaCl}$ . În acest context, trebuie subliniat că efectul diuretic al acestor prostaglandine se deosebește de acela al diureticelor medicamentoase, de felul acidului etacrinic, bumetanidului sau furosemidului, care cresc excreția de sodiu la subiecți normali (247, 1221)



și bolnavi cu hipertensiune arterială (1241), independent de balanța lor de  $\text{Na}^+$ . Efectul diuretic al prostaglandinelor se realizează printr-un mecanism fiziologic (asupra căruia se va insista în secțiunea următoare), în timp ce efectul diureticelor menționate pare a se realiza printr-un mecanism neoperant în condiții fiziologice.

### Efecte asupra relației renină-angiotensină

Se știe că funcția renală și influența ei asupra homeostaziei hidrice și electrolitice și asupra presiunii sanguine sînt determinate de o multitudine de factori aparținînd unor sisteme integrate neurogene și hormonale (650). Acestea includ interrelațiile renină-aldosteron, renină-ADH, renină-catecolamine și relația dintre *macula densa* și rata filtrării glomerulare. Stimularea sistemului renină-angiotensină, care determină în cea mai mare parte, dacă nu în totalitate, interrelațiile de mai sus, duce la formarea intrarenală și extrarenală de AT II (102), care, indiferent de origine, influențează în mod substanțial funcția renală. Formarea de AT II se află în dependență directă de secreția renală de renină și de activarea ei (1795, 1796, 1798). În acest proces, prostaglandinele par a juca un rol principal. Așadar, ambele sisteme, și anume sistemul renină-angiotensină și sistemul prostaglandinic, sînt intim legate de reglarea homeostaziei hidrice și electrolitice și de reglarea presiunii sanguine. Modificările balanței de apă și electroliți s-au dovedit a fi factori determinanți ai funcției sistemului renină-angiotensină (633) și, de asemenea, sinteza prostaglandinelor pare a fi influențată în mod considerabil de aceste variabile (1171, 1694, 1797). Astfel, s-a demonstrat că stimularea sintezei de prostaglandine prin administrarea AA la iepuri (1017) și cîini (315, 1673) duce la creșterea debitului sanguin renal, în special a componentei sale destinate corticalei renale juxtamedulare și la creșterea diurezei și natriurezei și s-a arătat, de asemenea, că administrarea de AA la iepuri (1020) și șobolani (1797) activează renina plasmatică. Pe de altă parte, s-a observat că depresiunea biosintezei intrarenale de prostaglandine indusă de inhibitorii sintetazei prostaglandinice (542, 543, 1735) reduce debitul sanguin renal, rata de filtrare glomerulară, volumul urinar și natriureza (944, 1173, 1273,



1586) și că acești inhibitori scad și activitatea reninei plasmatice (1020, 1273). Invers, în condiții experimentale diverse, ca scăderea presiunii de perfuzie renală (479, 1168), ischemia renală acută sau subacută (1792), administrarea intravenoasă de furosemid (1324, 1801) și injectarea de AA în artera renală (1017, 1020, 1797), este stimulată atât producția de prostaglandine, cât și producția de renină în rinichi. Mai mult, eliberarea bazală de renină, cât și eliberarea de renină stimulată prin administrare de furosemid (1324, 1801), ischemie renală (479, 1168) sau prin insuficiența renală acută produsă de glicerol (1700), pot fi reduse sau abolite de inhibitorii sintetazei prostaglandinice. Prin urmare, în aceste condiții, în care secreția crescută de renină se asociază cu o considerabilă scădere a rezistenței vasculare renale (315, 479, 1017, 1020, 1168, 1673), creșterea eliberării de renină din rinichi depinde de activitatea sistemului prostaglandinic în acest organ (71, 231, 1292, 1797, 1801). În continuare, este rezonabil să se presupună că hiposecreția de renină se datorește unei perturbații în biosinteza renală de prostaglandine (351). Efectul prostaglandinelor asupra secreției de renină poate fi direct sau indirect, secundar modificărilor provocate de prostaglandine în funcțiile renale (hemodinamică renală și, implicit, neurotransmisia adrenergică la nivel renal, controlul excreției de  $\text{Na}^+$ ). Localizarea reninei cu predominanță în corticala renală (1795) și posibilitatea ca prostaglandinele să fie sintetizate și în această zonă a rinichiului (90, 1016, 1018, 1381) pledează însă și pentru o interacțiune directă între prostaglandine și renină (1798).

Este foarte interesant că interrelația renină-prostaglandine nu se limitează numai la prostaglandinele „clasice“, ci se extinde până la precursorii lor, implicând toți (sau aproape toți) compușii intermediari (1017, 1020, 1797, 1798). Astfel, AA s-a dovedit a produce o creștere, dependentă de doză, a eliberării reninei nu numai *in vivo* (1020, 1797), ci și *in vitro*, în fragmente de corticală renală incubate cu AA până la concentrația de  $4,5 \cdot 10^{-6} \text{ M}$  (1798, 1799), ambele fenomene fiind inhibitate de IM (1799), ceea ce, alături de evidențierea recentă a sintetazei prostaglandinice în corticala renală (90, 1016, 1381), sugerează că prostaglandinele sau endoperoxizii lor realizează acest efect în mod direct. Deasupra acestei concentrații se produce o depresiune a eliberării de renină *in vitro*, care este cu atât

mai importantă cu cît concentrația de AA este mai mare. O explicație a acestui fapt poate fi aceea că AA este convertit în metaboliți cu activitate biologică diferită, după cum el se află în concentrații mici sau în concentrații mari. De exemplu, s-a constatat că în veziculele seminale de berbec AA este convertit în mod preferențial în  $\text{PGE}_2$  cînd concentrația lui în mediul de incubație este joasă și în  $\text{PGF}_{2\alpha}$  cînd ea este înaltă (462, 543). Spre deosebire de  $\text{PGE}_2$ , care s-a dovedit a stimula eliberarea reninei din celulele corticalei renale la iepure (434),  $\text{PGF}_{2\alpha}$  are un efect inhibitor asupra eliberării de renină (1792). O altă explicație posibilă ar fi aceea că în cazul unor concentrații mari de AA se formează pe cale neenzimatică produși de oxidare biologic activi. Argumentele în favoarea presupunerii că efectul AA asupra eliberării reninei se datorește formării prostaglandinelor și/sau endoperoxizilor sînt constituite în primul rînd de inhibiția de către IM și AET atît a eliberării bazale de renină, cît și a eliberării sale stimulate prin AA, dar ceea ce este mai interesant este constatarea că acești inhibitori ai sintetazei prostaglandinice influențează eliberarea stimulată a reninei prin AA numai la concentrații mici ale acestuia, constatare care sprijină explicația de mai sus (formarea de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în mod preferențial în cazul concentrațiilor mari de AA) (1798).

$\text{PGG}_2$  și analogii săi sintetici (ASEP I și ASEP II) sînt aproape echipotenți în stimularea eliberării reninei (sînt necesare concentrații ceva mai mari de  $\text{PGG}_2$  din cauza instabilității sale și a transformării sale rapide în  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGD}_2$  sau  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ). Aceste constatări demonstrează că AA poate induce creșterea eliberării reninei prin intermediul acestui endoperoxid prostaglandinic. Interesant este că utilizarea ASEP I și ASEP II oferă posibilitatea de a discerne între endoperoxizii prostaglandinici și tromboxani în stimularea eliberării reninei de către AA, dat fiind că ASEP I s-a dovedit a mima în special endoperoxizii prostaglandinici, pe cînd ASEP II s-a dovedit a mima în special tromboxanii în acțiunea lor asupra trombocitelor. Pe baza acestei diferențieri în acțiunea acestor analogi sintetici ai  $\text{PGG}_2$ , s-a stabilit că eliberarea reninei indusă de AA este provocată prin intermediul endoperoxizilor prostaglandinici și nu prin acela al tromboxanilor (1798).

Așa cum s-a menționat mai sus,  $\text{PGE}_2$  stimulează *in vivo* eliberarea reninei din celulele corticalei renale (434).



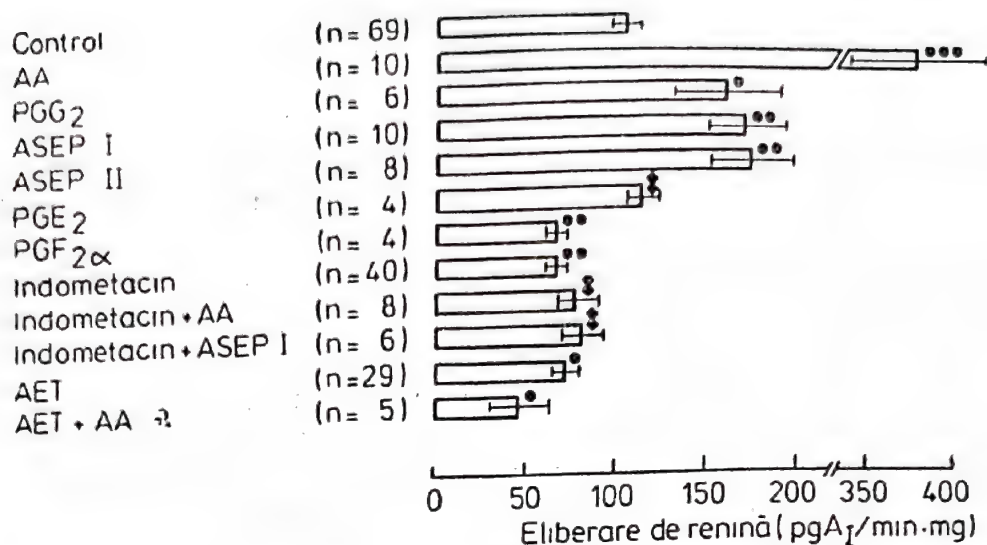


Fig. 44. Eliberarea absolută de renină (exprimată în ng AT I/mg/min) din fragmente de rinichi, incubate *in vitro* după adăos de AA ( $2,4 \cdot 10^{-6}$  M), PGG<sub>2</sub> ( $2,0 \cdot 10^{-6}$  M), ASEP I ( $2,8 \cdot 10^{-6}$  M), ASEP II ( $14,0 \cdot 10^{-6}$  M), PGE<sub>2</sub> ( $10^{-6}$  M), PGF<sub>2α</sub> ( $10^{-6}$  M), IM și AET (pretratament *in vivo* și *in vitro*,  $10^{-4}$  M) [după Weber și colab. (1798)].

În concentrații identice ( $10^{-12}$ — $10^{-6}$  M), PGE<sub>2</sub> nu pare a avea efect asupra eliberării reninei din fragmente de țesut renal de iepure incubate *in vitro* (1798, 1799), iar PGE<sub>1</sub> se comportă la fel față de fragmentele de țesut renal de șobolan incubate în același mod (376). Discordanța dintre rezultatele obținute *in vivo* și cele obținute *in vitro* privind efectele PGE<sub>1</sub> și PGE<sub>2</sub> asupra eliberării de renină din țesutul renal nu are în prezent o explicație plauzibilă. Figura 44 ilustrează comparativ efectele prostaglandinelor și ale unora dintre precursorii lor în absența sau prezența unor inhibitori ai sintetazei prostaglandinice asupra eliberării renale de renină.

În ultima vreme, s-au acumulat date care conduc la concluzia că furosemidul și alte diuretice similare produc creșterea debitului sanguin renal și activarea concomitentă a eliberării de renină, ca urmare a eliberării de prostaglandine (1292) și că mecanismul primar de acțiune a acestor substanțe este creșterea eliberării de AA și endoperoxizi prostaglandinici (1801). Dealtfel, nivelul plasmatic al AA s-a dovedit a crește rapid după administrare de furosemid la om (1801) și, cu mare probabilitate, acest proces în care sînt implicate și celulele pereților vaselor sanguine din numeroase arii vasculare (rinichi, plămîn, ficat) începe prin

activarea fosfolipazei A. După administrarea de furosemid la om, s-au observat o creștere precoce (în primele 10 minute) a excreției renale de  $\text{PGE}_2$  (1801) și o creștere tardivă (după 30–60 minute) a excreției renale de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (1800), ceea ce sugerează că această substanță poate deprimă activitatea  $\text{PGE}_2$ -9-cetoreductazei renale (1646, 1800). După creșterea inițială a activității reninei plasmatice induse de furosemid urmează o scădere a ei, acest fenomen fiind corelat în mod evident cu evoluția  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Concomitent are loc și o creștere a excreției urinare de  $\text{Na}^+$ . Se știe că atât  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , cât și încărcarea tubulară marcată cu  $\text{Na}^+$  provoacă scăderea secreției de renină (1627, 1798). Prin urmare, se poate trage concluzia că creșterea încărcării tubulare cu  $\text{Na}^+$  declanșează formarea  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și, prin acest mecanism, ea poate provoca depresiunea activității reninei plasmatice.

Efectul inhibitor al IM asupra eliberării AA este un fapt bine stabilit (360), el fiind reproductibil și după administrarea de furosemid (1468, 1801). Se poate spune că, cel puțin în parte, efectul inhibitor al IM asupra sintezei de prostaglandine se poate explica prin inhibiția eliberării AA pe care el o produce. De asemenea, IM previne sau anulează activarea reninei plasmatice induse de furosemid (1289, 1452). În contrast cu ceea ce se întâmplă în cursul traumatismului chirurgical la iepuri anesteziați, la care IM modifică excreția urinară de  $\text{Na}^+$  (1289) și la câini normali, la care inhibiția sintezei de prostaglandine prin IM este însoțită de creșterea natriurezei (943), el nu influențează creșterea excreției urinare de  $\text{Na}^+$  induse de furosemid la om (1801). Pe baza acestor constatări, s-ar putea imagina secvența etapelor de răspuns conjugat al sistemului prostaglandinic și sistemului renină-angiotensină la substanțe diuretice de felul furosemidului. Furosemidul stimulează eliberarea de AA și, implicit, sinteza de  $\text{PGG}_2$ ,  $\text{PGH}_2$  și  $\text{PGE}_2$ , care, la rândul lor, măresc rata de eliberare a reninei din rinichi și debitul sanguin renal. Acest efect este potențat de inhibiția  $\text{PGE}_2$ -9-cetoreductazei produse de furosemid. Acesta ar fi punctul critic al secvenței, punct în care intervine un al doilea mecanism, având ca element principal un sistem sensibil la variațiile concentrației de  $\text{NaCl}$  din sânge și țesutul renal ( $\text{PGE}_2$ -9-cetoreductaza ar putea fi o componentă a acestui mecanism). Acest mecanism ar schimba direcția biosintezei de prostaglandine de la  $\text{PGE}_2$



către  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și ar produce prin intermediul acesteia din urmă un declin al eliberării de renină (1801). Conversiunea  $\text{PGE}_2 \rightarrow \text{PGF}_{2\alpha}$  (aceste prostaglandine au efecte antagonice asupra eliberării de renină) este realizată de  $\text{PGE}_2$ -9-cetoreductază (1054), a cărei activitate se află sub un strict control al aportului de NaCl (1800), ceea ce a impus părerea că ea joacă rolul unui important mediator în interacțiunea prostaglandine-renină și în influența aportului de NaCl asupra ei. Această enzimă este prezentă în medulara și corticala renală la numeroase specii de mamifere, inclusiv iepurele și omul (919, 1645, 1800). După un aport mare de NaCl, excreția de  $\text{Na}^+$  este de aproximativ nouă ori mai mare decât după un aport mic de NaCl, în timp ce volumul urinar este de numai două ori mai mare. Este interesant că există corespondențe evidente între variațiile excreției de  $\text{Na}^+$  și variațiile activității reninei plasmatică, ale excreției de  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și ale activității  $\text{PGE}_2$ -9-cetoreductazei (tabelul 16). Așadar, în condițiile unui aport crescut de NaCl, unei eliminări crescute de  $\text{Na}^+$  îi corespunde o scădere a activității reninei plasmatică, o scădere a excreției urinare de  $\text{PGE}_2$  și o creștere a activității  $\text{PGE}_2$ -9-cetoreductazei (în comparație cu ceea ce se întâmplă în cazul unui aport scăzut de NaCl). Aceste observații arată că în această circumstanță este perturbată, într-o anumită măsură, sinteza prostaglandinelor și că o parte din  $\text{PGE}_2$  este convertită intrarenal în  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Modificări de același sens au fost observate și la oameni cu tulburări ale homeostaziei hidrice și electrolitice, la care apar modificări similare ale raportului  $\text{PGE}_2/\text{PGF}_{2\alpha}$  în urină (573). Faptul că excreția urinară de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  rămîne relativ neschimbată în cursul încărcării saline, în timp ce excreția urinară de  $\text{PGE}_2$  scade, este concordant cu observații efectuate la om și câine, potrivit cărora eliberarea de renină scade concomitent cu creșterea excreției de  $\text{Na}^+$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (1627, 1801) și este, de asemenea, în concordanță cu ipoteza privind rolul central al  $\text{PGE}_2$ -9-cetoreductazei în mecanismul de conservare a  $\text{Na}^+$ , care permite ca, în condițiile unei încărcări saline, să se excrete cantități mari de  $\text{Na}^+$  în volume mici de urină (1800). În cazuri de încărcare salină redusă, nivelurile crescute de  $\text{PGE}_2$  pot mări reabsorbția de  $\text{Na}^+$  în tubul conort distal (1083), iar în cazurile de aport crescut de NaCl, nivelurile crescute de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pot bloca acest mecanism (scăderea concomitentă a nivelului de  $\text{PGE}_2$  poate face ca

**Tabelul 16. Efectele aportului scăzut și ale aportului crescut de NaCl asupra unor parametri funcționali renali la iepure [după Weber și colab. (1800)].**

Aport de NaCl (g/100 g alimente)	$UV_{Na^+}$ (mmol d <sup>-1</sup> )	UV (ml d <sup>-1</sup> )	$E_{PGE_2}$ ( $\mu\text{g d}^{-1}$ )	$E_{PGF_{2\alpha}}$ ( $\mu\text{g d}^{-1}$ )	ARP ( $\mu\text{g ml}^{-1} \text{ h}^{-1}$ )
Scăzut: 0,25 Crescut: 2,50	$6,1 \pm 0,4$ $53,8 \pm 4,0$	$146 \pm 8$ $295 \pm 11$	$1,90 \pm 0,10$ $0,53 \pm 0,17$	$2,10 \pm 0,20$ $2,43 \pm 0,30$	$12,9 \pm 1,2$ $1,8 \pm 0,3$

Cifrele reprezintă valori medii  $\pm$  e.s.m.  $UV_{Na^+}$  este excreția urinară de  $Na^+$ , UV este volumul urinar,  $E_{PGE_2}$  și  $E_{PGF_{2\alpha}}$  sînt excreția urinară de  $PGE_2$  și, respectiv, excreția urinară de  $PGF_{2\alpha}$ , iar ARP este activitatea reninei plasmatice (exprimată ca AT I).





acțiunea ADH asupra nefronului distal să fie mai eficientă) (1298, 1083). Cum  $\text{PGE}_2$ -9-cetoreductaza a fost depistată și în pereții altor vase sanguine decât cele din corticala renală (580, 1846), s-au făcut speculații asupra posibilității ca reactivitatea vasculară și presiunea sanguină să fie influențate direct de starea balanței de NaCl și apă (651, 1663).

Pe de altă parte, trebuie subliniat că existența unui sistem receptor specific pentru AT II este un fapt pus de multă vreme în discuție în cazul mușchiului neted vascular (932). Datele obținute din experiențe *in vivo* par a arăta că prostaglandinele acționează prin blocarea acestor receptori (1708), ceea ce ar însemna ca scăderea reactivității la AT II sub acțiunea acestor compuși să poată fi evidențiată și pe mușchiul neted vascular izolat [nu este însă cazul, cel puțin pentru  $\text{PGE}_1$ , care produce *per se* contracția mușchiului neted din aorta de iepure (931, 1652) și potențează acțiunea AT II, vasopresinei și 5-HT asupra acestui mușchi, dar nu și pe aceea a NA (931)]. Pe de altă parte, s-a observat că, după depleția stocurilor de NA sub acțiunea rezerpinei,  $\text{PGE}_1$  nu mai potențează răspunsul mușchiului neted vascular la vasopresină, dar își păstrează capacitatea de a potența răspunsurile lui la AT II și 5-HT. Mușchiul neted din duodenul de șobolan este, dimpotrivă, relaxat de  $\text{PGE}_1$  și atât pretratamentul său cu rezerpină, cât și acela cu agenți blocați ai  $\alpha$ -adrenoreceptorilor și ai  $\beta$ -adrenoreceptorilor abolesc acest efect, ceea ce arată că  $\text{PGE}_1$  acționează asupra lui pe cale simpatică (931). Este, de asemenea, de notat că  $\text{PGE}_1$  declanșează eliberarea catecolaminelor din medulosuprarenală la câine (922). Toate aceste date plasează interacțiunea dintre  $\text{PGE}_1$  și AT II pe o poziție foarte greu de explicat. Se pare că această interacțiune are loc pe membrana celulară, dar nu la nivelul receptorului specific pentru AT II (1708). Pompa de  $\text{Na}^+$  membranică ar putea fi locul acestei interacțiuni, dat fiind că s-a constatat că în mușchiul neted uterin de șobolancă și acela din artera carotidă de câine, AT II produce, concomitent cu răspunsul contractil, un remarcabil eflux de  $\text{Na}^+$  (1710). Această presupunere se bazează pe observația că ouabaina, în concentrații mici, deprimă deopotrivă răspunsul contractil și efluxul de  $\text{Na}^+$  induse de AT II, în timp ce  $\text{PGE}_1$  potențează acest răspuns (1708). Cu observațiile de mai sus se poate constitui o serie de argumente cu greutate în sprijinul faptului că interrelațiile



dintre sistemul prostaglandinic și sistemul renină-angiotensină au implicații care nu se limitează numai la hemodinamică și funcția renală, ci se extind la toate ariile vasculare.

### **Relația prostaglandine — kinine la nivel renal**

Așa cum s-a menționat în secțiunea precedentă, diuretice de felul furosemidului s-au dovedit a mări concentrația  $\text{PGE}_2$  în sângele venos renal și excreția ei urinară la om (1801). Williamson și colab. (1829) au raportat, de asemenea, creșterea concentrației de prostaglandine din seria E în sângele venos renal în timpul creșterii maxime a debitului sanguin renal după administrare de furosemid la câini anestizați, iar Olsen și colab. (1292) au arătat că excreția urinară a acestor prostaglandine, care reflectă într-o bună măsură activitatea lor intrarenală (558), crește în primele 5—15 minute de la administrarea de bumetanid la câinele normal. Aceste observații se corelează cu constatarea că IM inhibă creșterea debitului sanguin renal produsă de furosemid (101), acid etacrinic (1827) și bumetanid (1292). Însă, în timp ce creșterea concentrației de prostaglandine din seria E în rinichi pare a avea loc numai pe durata hipermiei renale maxime induse de aceste diuretice (1292, 1828), excreția urinară a kalicreinei crește și evoluează paralel cu creșterea debitului sanguin renal (1291, 1292). Această observație sugerează că kininele pot fi mediatori vasculari ai efectului hemodinamic renal al bumetanidului, cu atât mai mult cu cât bradikina s-a dovedit a fi un foarte puternic vasodilatator renal și a avea un important efect natriuretic (1835). Pretratamentul cu IM atenuează sau blochează (în funcție de doză) efectul vasodilatator renal al bradikininei și efectul ei natriuretic (1170), ceea ce arată că între sistemul prostaglandinic și sistemul kininic există o strânsă interrelație. Se presupune că prostaglandinele sensibilizează și amplifică răspunsurile vasculare mediate de kinine (1170, 1291), dar nu este exclusă nici posibilitatea ca IM să intercepteze sinteza kininelor la nivelul uneia sau mai multora dintre reacțiile constitutive ale acestui proces (1761). Cercetări recente (1290, 1293, 1294) insistă asupra similitudinii dintre modificările hemodinamice renale induse de furosemid și bumetanid și acelea observate în cursul



creșterii presiunii intrarenale provocate de agenți mecanici nespecifici, care s-au dovedit, de asemenea, a stimula sinteza renală de prostaglandine (1294). Este de presupus că creșterea presiunii hidrostatice într-unul sau mai multe compartimente renale activează eliberarea conjugată de mediatori vasculari și se pare că presiunea subcapsulară și interstițială crescută activează sinteza de prostaglandine renale (ceea ce explică faptul că activitatea prostaglandinică intrarenală este de scurtă durată și este relativ crescută numai după administrarea bumetanidului), în timp ce presiunea intratubulară crescută activează sistemul kinetic care ar realiza veriga dintre hidrodinamica tubulară și hemodinamica glomerulară.

### Efecte asupra vezicii urinare

Inervația excitomotorie parasimpatică a vezicii urinare a fost descrisă de multă vreme (1014). Totuși, răspunsul contractil al vezicii urinare la stimularea nervilor pelvini nu poate fi abolit prin atropină, cu toate că răspunsul ei contractil la ACh exogenă este inhibat în mod remarcabil de substanțe muscarinice (327). Acest fapt a făcut ca numeroși cercetători să se îndoiască de exclusivitatea inervației colinergice a acestui organ. Recent, Johns și Paton (846) au sugerat că prostaglandinele ar putea fi implicate în excitarea nervoasă rezistentă la atropină a vezicii urinare de maimuță și iepure. Ambache și Zar (45) sînt însă de părere că, cel puțin la cobai, este îndoielnic ca prostaglandinele să aibă un rol de mediator al neurotransmisiei, iar Burnstock și colab. (264) consideră că ATP ar putea fi al doilea mediator la această specie. Aceleași puncte de vedere susțin și alți cercetători (421, 743). La șobolan, răspunsul vezicii urinare la stimulare nervoasă este inhibat total de cincocaină ( $30 \mu\text{mol}/1000 \text{ ml}$ ), dar este inhibat numai parțial de hioscină, în concentrație mare ( $25 \mu\text{mol}/1000 \text{ ml}$ , ceea ce înseamnă o concentrație de cel puțin 100 ori mai mare decît aceea necesară pentru a inhiba răspunsul ei la ACh) și de inhibitorii captării de colină (implicit, ai biosintezei de ACh), cum sînt hemicolinium-3 ( $500 \mu\text{mol}/1000 \text{ ml}$ ) și troxipirolidinium ( $500 \mu\text{mol}/1000 \text{ ml}$ ). Aceștia din urmă produc o inhibiție a răspunsului vezical la stimulare nervoasă de numai 50–60%, chiar și în condițiile unei depleții ma-



xime a stocului de mediator colinergic (provocată prin stimulare cu curent electric de frecvență înaltă, creșterea frecvenței stimulilor, creșterea duratei stimulării și creșterea concentrației de troxipirolidinium). IM (50  $\mu\text{mol}/1000\text{ ml}$ ) produce o blocare parțială (de numai 30%) a răspunsului vezical la stimulare nervoasă (electrică), fără a afecta în mod deosebit răspunsurile la ACh și hioscină sau troxipirolidinium.  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (în concentrații pînă la 2,9  $\mu\text{mol}/1000\text{ ml}$ ) produc numai o creștere lentă, la limita semnificației, a tonusului și activității contractile vezicale, iar influența lor asupra răspunsului vezical la stimulare nervoasă constă doar dintr-o ușoară potențare. Totuși, prostaglandinele produc totdeauna potențarea acestui răspuns după IM, IM asociat cu hioscină sau IM asociat cu troxipirolidinium, în timp ce răspunsul motor vezical la ACh în prezența IM nu este influențat de  $\text{PGE}_2$  (327). Aceste observații tind să arate că la șobolan nu există o componentă colinergică în inervația vezicii urinare, deși este posibilă și alternativa ca inervația colinergică a acesteia să fie rezistentă la acțiunile hioscinei și ale inhibitorilor captării de colină. Ele sînt însă ceva mai certe în a arăta că prostaglandinele sînt implicate în răspunsul vezical la stimulare nervoasă. Alți cercetători (140, 476, 713, 871) au constatat că IM inhibă răspunsurile ileumului de cobai la stimularea electrică a nervilor săi colinergici. În vezica urinară de iepure eliberarea ACh pare a se însoți de producerea intramurală de prostaglandine (762), dar, potrivit datelor prezentate mai sus, la șobolan implicația prostaglandinelor în răspunsul ei la stimularea nervoasă nu pare a fi dependentă de sistemul neuroefector colinergic. Efectul vezical al  $\text{PGE}_2$  poate fi obținut cu concentrații mici și, de aceea, nu poate fi atribuit creșterii ușoare de tonus și activitate vezicală indusă de prostaglandinele care se produc în țesutul vezical ca răspuns la stimularea nervoasă. De asemenea, este de subliniat faptul că răspunsurile vezicii urinare la ACh exogenă nu sînt modificate în mod semnificativ de  $\text{PGE}_2$  în prezența sau absența IM și că acest fapt sprijină punctul de vedere al lui Bennett și colab. (140), care susțin că prostaglandinele seriei E pot stimula neuronii necolinergici din mușchiul neted longitudinal colic de cobai. Este însă puțin probabil ca  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  să joace rol de neuromediatori responsabili de contracția vezicii urinare de șobolan în prezența hioscinei și a troxipirolidiniumului. Răspunsurile



vezicale la  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , chiar atunci când sînt în concentrații mari ( $2-3 \mu\text{mol}/1000 \text{ ml}$ ), sînt minime și se dezvoltă lent, în contrast cu răspunsurile rapide și puternice provocate de stimularea nervoasă. Pe de altă parte, IM nu inhibă complet răspunsurile vezicale la stimularea nervoasă în prezența hioscinei sau troxipirolidiniumului nici chiar atunci când concentrațiile de IM sînt mari, cum ar fi de așteptat să se întîmple, dacă prostaglandinele ar fi exclusiv responsabile de contracțiile vezicale rezistente la hioscină.

Din analiza observațiilor de mai sus reiese că cel mai plauzibil rol jucat de prostaglandine în funcția vezicii urinare ar fi acela de modulator al transmisiei influxului nervos, mecanismul lor de acțiune fiind creșterea ritmului de eliberare a mediatorului sau a eficacității acestuia. Experiențele privind neurotransmisia colinergică în ileumul de cobai sînt, de asemenea, sugestive în acest sens (140, 871). Acest rol se înscrie în rolul general (care se referă nu numai la neurotransmisia colinergică), și anume acela de facilitare a acțiunii neuromediatorului. Natura celui de-al doilea mediator în inervația excitomotorie vezicală nu este cunoscută. Unele observații au pus în discuție NA, 5-HT, bradikina (816) și ATP (264). La șobolan însă ATP nu s-a dovedit a fi capabil să reproducă răspunsurile vezicale la stimularea nervoasă (264, 334).

## Sistemul gastrointestinal

Prezența prostaglandinelor în tractul gastrointestinal la numeroase specii de animale și efectul lor evident asupra fragmentelor de perete gastric sau intestinal *in vitro* [acest efect este aplicat de mult timp în dozarea biologică a prostaglandinelor (142, 161, 902)] au condus la studii numeroase privind acțiunile acestor compuși asupra funcțiilor motorie și secretorie ale acestui tract.

### Efecte asupra funcției motorii gastrointestinale

În general, prostaglandinele din seriile E și F au efecte stimulante asupra musculaturii netede digestive. *In vitro*,  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  activează contracția muș-



chiului neted longitudinal ileal la majoritatea speciilor de animale de laborator (cobai, șobolan, hamster, iepure) (138, 164, 799, 801, 902). Există diferențe calitative importante în răspunsurile mușchiului neted intestinal la prostaglandine *in vitro*. De exemplu, răspunsul mușchiului neted jejunal de iepure la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este mult mai lent și ceva mai slab decât răspunsul său la  $\text{PGE}_1$  (801). Prostaglandinele din seria F produc, de asemenea, contracția mușchiului neted circular gastrointestinal, în timp ce prostaglandinele din seria E îl relaxează (142, 535). [Acest ultim efect nu este influențat de tetrodotoxină, hioscină sau pronetalol (138).] Efecte similare au fost obținute *in vitro* pe mușchiul neted gastric și intestinal uman (138, 535). În acest tip de experiențe, s-au putut obține și unele informații referitoare la mecanismul de acțiune a prostaglandinelor asupra mușchiului neted gastrointestinal. Astfel, s-a constatat că substituția  $\text{Na}^+$  cu  $\text{Li}^+$  deprimă sensibilitatea mușchiului neted duodenal de iepure la  $\text{PGE}_1$ . În schimb, toxina botulinică în concentrații care abolesc răspunsul la nicotină nu afectează răspunsul lui la această prostaglandină, ceea ce sugerează că, cel puțin în această circumstanță, efectul ei este direct și nu este mediat de inervația colinergică intrinsecă (1209). Pe de altă parte, contracțiile mușchiului neted ileal de cobai produse de  $\text{PGE}_1$  sînt blocate parțial de atropină (1–10 ng/ml), dar gradul blocării nu poate fi influențat de creșterea concentrației ei peste limita menționată (792, 793). O inhibiție parțială similară este produsă de hioscină și tetrodotoxină (138). În consecință, intervenția unei componente nervoase în răspunsul mușchiului neted ileal de cobai la  $\text{PGE}_1$  nu poate fi exclusă. Răspunsul lui nu este însă afectat de hexametoniu, *methysérgide*, *mepramină* (138). În acest context, este de notat că și preparate de perete gastric de șobolan provenind din regiunea fundică, care au fost pretratate cu *methysérgide* (derivat butanolamidic al acidului 1-metil-D-lisergic) pentru a li se anula sensibilitatea la 5-HT, continuă să se contracte nu numai sub acțiunea  $\text{PGE}_1$ , ci și sub acțiunea  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (348, 1734).

Efectele prostaglandinelor asupra motilității gastro-intestinale *in vivo* variază cu specia. Cele din seria E s-au dovedit a produce contracția mușchiului neted intestinal la șoarece (793, 795), cobai și șobolan (139) și a inhiba motricitatea antrului piloric și a intestinului la câine (1545),



pe cînd cele din seria F s-au dovedit a avea exclusiv un efect stimulant (142). La om,  $\text{PGE}_1$  administrată *per os* (2 mg) accelerează tranzitul intestinal la nivel ileal și colic (1204). După administrarea ei în perfuzie intraluminală jejunală ( $1,5 \mu\text{g/kg/min}$ ) nu s-au observat însă modificări semnificative ale tranzitului jejunal (1153, 1154). Mecanismul de acțiune a prostaglandinelor asupra motilității gastrice și intestinale nu este încă elucidat, cea mai dificilă problemă fiind reprezentată de natura și modul de acțiune a mediatorilor chimici la acest nivel. Posibilitatea ca ele să intervină în motilitatea mușchiului neted gastrointestinal prin influențarea reflexelor peristaltice, ca urmare a stimulării neuronilor necolinergici din plexurile intramurale gastrointestinale a fost pusă în discuție de Ambache și Freeman (42) și Kottegoda (970). În legătură cu această problemă este necesar să fie citate observațiile recente ale lui Fontaine și colab. (546), conform cărora răspunsul mușchiului neted longitudinal ileal de cobai în cursul activității peristaltice reflexe, care este constituit dintr-o contracție inițială slabă, de tip colinergic, urmată imediat de o a doua contracție, rapidă, de tip necolinergic (968, 1740), este influențat numai în cea de-a doua parte a sa de  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$ . Aceste prostaglandine produc, între limite largi de concentrație ( $0,63-2,50 \mu\text{g}/1000 \text{ ml}$ ), o stimulare a fazei necolinergice a răspunsului mușchiului neted longitudinal, o depresiune ușoară a contracției mușchiului neted circular și o scădere a pragului de expulzie a conținutului intraluminal. De asemenea, s-a constatat că  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  regularizează undele peristaltice reflexe, atunci cînd peristaltica gastrointestinală s-a dovedit a prezenta neregularități spontane. În concentrații echivalente ( $0,63-2,50 \text{ mg}/1000 \text{ ml}$ ), IM produce inhibiția fazei secunde, necolinergice, a răspunsului peristaltic reflex al mușchiului neted longitudinal gastrointestinal. Efecte similare se obțin și cu alți inhibitori ai sintetazei prostaglandinice (AAS, acid flufenamic, fenilbutazonă și suprofen). Toți acești compuși, în concentrații mari ( $10 \text{ mg/ml}$ ), provoacă întîrzierea declanșării răspunsului peristaltic reflex, inhibă atît activitatea mușchiului neted longitudinal, cît și pe aceea a mușchiului neted circular și reduce expulzia conținutului intraluminal în cursul fiecărei unde contractile.  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  sînt capabile să producă reverșiunea efectelor acestor inhibitori ai sintetazei prosta-



glandinice asupra răspunsului peristaltic reflex ileal. În acest caz, este restaurată, în special, faza rapidă, necolinergică, a acestui răspuns. Aceste observații demonstrează că  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  facilitează inducția activității peristaltice reflexe a mușchiului neted intestinal, comportându-se ca factori modulatori și normalizatori ai acestei activități (546). Este interesant că inhibitorii sintetazei prostaglandinice, în concentrații mari (de 2–10 ori mai mari decât  $\text{CI}_{50}$  pentru această enzimă), prezintă efecte evidente chiar asupra țesuturilor în care sinteza prostaglandinelor este stimulată prin AA (1741), ceea ce înseamnă că sinteza endogenă de prostaglandine nestimulată este foarte susceptibilă de inhibiție sau că la aceste concentrații pot apărea și alte efecte, nespecifice (141). Au fost propuse și alte mecanisme, de ordin local, privind acțiunea prostaglandinelor asupra mușchiului neted gastrointestinal (114).

Creșterea motilității gastrointestinale la om sub acțiunea  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (administrată *per os* în doză de 10–40  $\mu\text{g/kg}$ ) se însoțește de colici abdominale și diaree, care pot fi atribuite accelerării tranzitului intestinal (808, 1205), motiv pentru care se consideră că inhibitorii sintetazei prostaglandinice pot avea o indicație terapeutică în diaree, cel puțin în unele forme ale ei (355, 629, 1837). Se pare însă că prostaglandinele au, de asemenea, un efect propriu asupra transferurilor de apă și electroliți la nivel intestinal, fapt demonstrat la om în cazul  $\text{PGE}_1$  (1153, 1154).

### Efecte asupra funcției secretorii gastrice

S-a demonstrat de multă vreme că administrarea intravenoasă la câine a  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  inhibă secreția gastrică stimulată de alimente sau histamină (1 mg/60 min) (1432), în timp ce  $\text{PGA}_1$  inhibă numai secreția gastrică stimulată prin alimente și nu și pe aceea stimulată prin histamină (1280). Mai mult, s-a constatat că  $\text{PGE}_1$  produce la această specie și inhibiția secreției gastrice indusă de pentagastrină (75  $\mu\text{g/kg/min}$ ) și 2-dezoxiglucosă (200 mg/kg) (1251). Cu  $\text{PGE}_1$  se poate obține inhibiția secreției gastrice la câini neanesteziați având fie mic stomac inervat (Pavlov), fie mic stomac denervat (Heidenhain), fie fistulă gastrică, gradul inhibiției fiind dependent de doza de  $\text{PGE}_1$  (o doză



de 1  $\mu\text{g/kg/min}$  produce o inhibiție de aproximativ 60%) (793, 1432, 1433). În cursul testării  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la câine pentru acțiunea ei asupra secreției gastrice histaminice s-a constatat că ea nu o influențează (1432). Inhibiția secreției gastrice de către aceste prostaglandine a fost semnalată și la șobolani (1109, 1403, 1433, 1542), la care s-au obținut efecte pozitive în tratamentul ulcerului gastric experimental prin administrare subcutanată de  $\text{PGE}_1$  (1433) și  $\text{PGE}_2$  (1434). Este de notat că la șobolani  $\text{PGE}_1$  abolește nu numai secreția gastrică declanșată de excitanți chimici, ci și pe aceea indusă de stimularea vagală (1542). De asemenea, analogi ai  $\text{PGE}_1$  s-au dovedit a inhiba secreția gastrică acidă la aceste animale (1081, 1082). La om, la fel ca și la câine,  $\text{PGA}_1$  deprimă răspunsul secretor gastric la histamină și pentagastrină (1223, 1834).  $\text{PGE}_1$  administrată *per os* nu inhibă secreția gastrică indusă de pentagastrină nici chiar în cazul unor doze mari (40  $\mu\text{g/kg}$ ), care provoacă tulburări importante ale motilității intestinale și colecistice (regurgitație biliară masivă din duoden în stomac, probabil ca urmare a relaxării sfincterului piloric) (808), dar o inhibă dacă este administrată intravenos în doze mult mai mici (4–5  $\mu\text{g/kg/30 min}$ ) (335, 336).  $\text{PGE}_2$  fiind prezentă în toate regiunile peretelui gastric uman (10–36  $\mu\text{g/g}$  proteină solubilă din homogenat de mucoasă și submucoasă gastrică) (144, 145), posibilitatea ca ea să controleze secreția acidă gastrică a fost luată în considerare de Bennett și colab. (145), dar potrivit rezultatelor lor [niveluri scăzute de  $\text{PGE}_2$  în suc gastric după administrare de stimulenți ai secreției acestuia ( $1,19 \pm 0,28 \mu\text{g/ml}$  după stimulare cu pentagastrină în comparație cu nivelul bazal de  $2,40 \pm 0,85 \mu\text{g/ml}$ , incapacitatea IM (în concentrație sanguină de  $1,1 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ ) de a mări secreția gastrică acidă], această prostaglandină nu funcționează ca inhibitor al secreției gastrice acide la om. Asupra controlului debitului sanguin în mucoasa gastrică exercitat de prostaglandine există informații recente interesante (571). Din nefericire, tehnica cea mai frecvent utilizată pentru estimarea acestui debit (*clearance*-urile de aminopirină și anilină) dă valori aproximative în cazurile când debitul sanguin în mucoasa gastrică și secreția gastrică acidă evoluează în sensuri opuse, din cauza faptului că, indiferent de modificările acestui debit, aciditatea crescută a secreției gastrice amplifică aceste *clearance*-uri, în timp



ce aciditatea ei scăzută le deprimă (834, 1110). În consecință, observațiile care urmează a fi discutate mai jos cu privire la efectele prostaglandinelor asupra relației dintre irigația sanguină a mucoasei gastrice și secreția ei trebuie acceptate cu rezerva care decurge din acest fapt. Main și Whittle (1111) au raportat că secreția gastrică acidă indusă de pentagastrină și histamină se însoțește de creșterea debitului sanguin în mucoasa gastrică. În această circumstanță, pot apărea unele prostaglandine în suc gastric (448), ceea ce justifică presupunerea că prostaglandinele endogene sînt implicate fiziologic în aceste procese. Însă, deși, de exemplu,  $\text{PGE}_1$  are efecte vasodilatatoare remarcabile în numeroase și importante arii vasculare și, în doze care inhibă secreția gastrică la cîine și șobolan, produce o foarte intensă scădere a presiunii arteriale sistemice, s-a constatat că ea micșorează în mod evident debitul sanguin în mucoasa gastrică (evaluat prin metoda *clearance*-ului aminopirinei) (834, 1833). Prin măsurători directe s-a demonstrat că  $\text{PGE}_2$ , histamina și pentagastrina sînt agenți vasodilatori în aria vasculară gastrică și că IM reduce debitul sanguin bazal în mucoasa gastrică prin blocarea vasodilației prelungite consecutive administrării de pentagastrină (571). Aceste observații sugerează că prostaglandinele vasodilatatoare, produse și eliberate în cantități bazale, mențin acest debit la niveluri bazale și că pentagastrina poate stimula ritmul de producere și eliberare a acestor prostaglandine. De asemenea, s-a constatat că IM produce o ușoară scădere în răspunsul vasomotor gastric la  $\text{PGE}_2$  și histamină. Deși, sub aspect statistic, rezultatele care au evidențiat acest fapt au o anumită semnificație, sub aspect biologic aceste rezultate sînt oarecum îndoielnice pentru că ele reliefează un aspect mult mai puțin însemnat din punct de vedere cantitativ decît blocarea indusă de IM a răspunsului vasomotor gastric la pentagastrină. Efectele pentagastrinei asupra irigației sanguine și a secreției gastrice par a fi mediate de histamină, pentru că pentagastrina s-a dovedit în stare să mobilizeze histamina gastrică (879) și să stimuleze activitatea decarboxilazei histidinice (enzima responsabilă de conversiunea histidinei în histamină) (880). În acest context, se cuvine a fi luate în considerație în mod corelativ o serie de rezultate, ca cele care sînt prezentate în continuare.

Substanțele blocante ale receptorului  $\text{H}-2$ , cum sînt



burinamida și metiamida, s-au dovedit a inhiba atât secreția gastrică acidă indusă de pentagastrină, cât și pe aceea indusă de histamină (209, 571) și, mai mult, ele s-au dovedit a bloca creșterea indusă de pentagastrină a debitului sanguin din mucoasa gastrică, și anume a componentei tardive, prelungite a acestei creșteri (571). De asemenea, s-a constatat că difenhidramina, substanță blocantă a receptorului H—1, abolește faza inițială a vasodilatației induse de pentagastrină în mucoasa gastrică. Aceste fapte sugerează că histamina eliberată sub acțiunea pentagastriinei exercită o influență locală deopotrivă asupra receptorului H—1 și asupra receptorului H—2 din pereții arterelor gastrice și că acțiunea vasodilatatoare prelungită din mucoasa gastrică, provocată de pentagastrină, implică eliberarea de histamină endogenă care acționează asupra receptorului H—2. Cum componenta tardivă a creșterii debitului sanguin indusă de pentagastrină în mucoasa gastrică este inhibată și de IM, este logic să se presupună că mediatorul final al vasodilatației gastrice este o prostaglandină și că sinteza și/sau eliberarea acesteia poate fi stimulată de pentagastrină (571). Pe baza acestor observații este posibil să se stabilească următoarea succesiune de evenimente provocate de pentagastrină în mucoasa gastrică: pentagastrina eliberează histamină, aceasta activează la rândul ei receptorul H—2, iar activarea acestui receptor duce la mobilizarea prostaglandinelor vasodilatatoare endogene. Dacă efectele pentagastriinei sînt atribuite histaminei, eliberată consecutiv acțiunii ei, atunci histamina endogenă ar trebui să mimeze efectele celei dinții, iar aceste efecte ar trebui să fie influențate în mod similar de antagoniștii celor două substanțe. În cazul modificărilor de debit sanguin în mucoasa gastrică, induse de histamină și mediate de receptorul H—2, investigația este dificilă din cauza efectelor histaminei exogene mediate de receptorul H—1 care se suprapun efectelor histaminei endogene. Incapacitatea metiamidei de a bloca *per se* vasodilatația gastrică histaminică este concordantă cu ineficacitatea ei binecunoscută în combaterea efectelor hipotensoare ale histaminei la câine (210). IM produce o ușoară, dar semnificativă, reducere a răspunsului la histamina exogenă, deși acest efect este mult mai puțin intens decît sînt efectele lui asupra vasodilatației provocate de pentagastrină. Totuși, atunci cînd efectele



predominante H—1 ale histaminei sînt blocate cu difenhidramină, există de obicei un răspuns rezidual. Acest răspuns rezidual (probabil răspuns determinat de receptorul H—2) poate fi blocate complet prin adaos de IM și metiamidă, ceea ce înseamnă că, la fel ca și pentagastrina, histamina exogenă poate produce o ușoară vasodilatație mediată de prostaglandine prin stimularea receptorilor H—2 din pereții vaselor sanguine gastrice. Corelînd aceste observații cu constatarea că efectul stimulant al pentagastrinei asupra secreției gastrice poate fi blocate de antagoniștii receptorului H—2 (209) și potențat de inhibitorii sintezei de prostaglandine (1112), se poate vedea că stimularea secreției gastrice acide, indusă de mobilizarea histaminei și activarea receptorului H—2 de către pentagastrină, se însoțește de o vasodilatație mediată de prostaglandine, care par a opera asupra secreției gastrice acide printr-un mecanism de *feed-back* negativ. Această vasodilatație este prevenită de IM, care potențează concomitent secreția acidă stimulată. Faptul că IM (și nu metiamida) reduce debitul sanguin gastric de repaus sugerează că o anumită parte din secreția de prostaglandine nu se află sub control histaminic (571).

Rolul prostaglandinelor în protejarea mucoasei gastrice împotriva ulcerăției este astăzi mai mult decît o simplă supoziție, de vreme ce IM s-a dovedit a fi, cu certitudine, ulcerogenic, iar prostaglandinele din seria E s-au dovedit în stare să prevină ulcerale gastrice induse de IM la animale de laborator (1433, 1820, 1821) și, mai mult, de vreme ce chiar ulcerale gastrice spontane la om pot fi prevenite prin tratament cu derivatul (15R) — 15-metilat al  $\text{PGE}_2$  (899). Prostaglandinele pot să fie socotite ca factori de protecție a „barierei mucoase” gastrice (571). Este puțin probabil ca efectul IM asupra secreției gastrice acide să fie responsabil în mod exclusiv de producerea ulcerățiilor mucoasei gastrice, dat fiind că acestea pot fi observate și în condiții bazale (cînd secreția acidă este scăzută) și pot fi prevenite prin administrarea unor prostaglandine care s-au dovedit a nu inhiba secreția gastrică acidă (1430). Acțiunea IM de reducere a debitului sanguin în mucoasa gastrică și de blocare a vasodilatației gastrice induse de pentagastrină poate contribui la producerea leziunilor mucoasei gastrice în special atunci cînd formarea de HCl este simultan crescută sau, cum se întîmplă în cazul AAS,



există o retrodifuziune a  $H^+$  în mucoasa gastrică (413). Reducerea debitului sanguin gastric realizată prin ligaturarea arterelor și venelor gastroepiploice drepte și stîngi (643) sau prin injectarea de microsfere de material plastic în aceste artere la cîine (1529) este urmată de producerea unor ulcerații gastrice. Prin analogie, capacitatea prostaglandinelor din seria E de a mări debitul sanguin gastric și de a inhiba secreția gastrică acidă poate fi considerată ca un mecanism de protecție împotriva ulcerului gastric sau, cel puțin, ca parte componentă a unui asemenea mecanism.

Alte opinii (834, 1251, 1833) limitează mecanismul activității antisecretoarei gastrice a prostaglandinelor la o acțiune directă a lor asupra celulelor secretoare din mucoasa gastrică, excluzînd sau minimalizînd contribuția reducerii debitului sanguin în mucoasa gastrică. Inhibiția secreției gastrice produse de prostaglandine a fost corelată și cu modificări ale nivelului de AMPc în celulele mucoasei gastrice induse de prostaglandine (1057, 1058, 1542, 1794, 1833).

## Interrelațiile dintre prostaglandine și hormonii glandulari

### Hormonii hipofizari

Rolul anumitor prostaglandine în eliberarea fiziologică a unor hormoni hipotalamici și hipofizari — cum sînt TRH și TSH (1101, 1672), LH și LH—RH (1422, 1691), prolactina (267), ACTH (714, 744, 1338), hormonul de creștere (659, 1095) și gonadotropinele (1296) — este pus din ce în ce mai mult în discuție, după cum — de curînd — au devenit actuale în preocupările unor cercetători (1201, 1438, 1439) efectele oxitocinei asupra sintezei și eliberării unor prostaglandine în țesuturile asupra cărora ea acționează specific. În general, se consideră că prostaglandinele pot funcționa ca mediatori în controlul secreției *releasing-hormone*-ilor hipotalamici (80, 1510), că ele au capacitatea de a potența neurohormonii hipotalamici (714, 1284) și, de asemenea, că ele pot să acționeze direct la nivelul hipofizei prin intermediul unor receptori prostaglandinici ai acestei glande (1721).

## *Tirotropina și releasing-hormone-ul său*

În producerea și eliberarea TSH de către hipofiza anterioară au fost incriminate, cu funcție de mediator,  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$  (460, 1101, 1860, 1861) și  $\text{AMPc}$  (240, 1625). Ulterior, aceste observații au fost infirmate de Tal și colab. (1672), cel puțin cele privitoare la rolul  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{1\alpha}$  în acest proces. Folosind metode mai precise, specifice (metode radioimunologice), ei au demonstrat *in vitro* că, în timp ce TRH stimulează eliberarea de TSH din hipofiza anterioară de șobolan în mediul de incubatie,  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{1\alpha}$  nu au un astfel de efect și, mai mult, că acidul 7-oxo-13-prostinoic (antagonist prostaglandinic) nu influențează efectul TRH asupra eliberării TSH în prezența acestor prostaglandine. Este interesant că TRH, în concentrații de 1–1000 ng/ml, nu afectează concentrația intracelulară de  $\text{AMPc}$ , pe când  $\text{PGE}_1$ , în concentrație de  $5 \cdot 10^{-5}$  M, o mărește de 20 ori. [Zor și colab. (1860, 1861) au arătat pentru prima dată, în experiențe *in vitro*, că  $\text{PGE}_1$  stimulează activitatea AC și mărește concentrația de  $\text{AMPc}$  în hipofiza anterioară.] În aceeași concentrație,  $\text{PGF}_{1\alpha}$  s-a dovedit a fi ineficace. Aceste observații demonstrează existența unei remarcabile disociații între nivelul  $\text{AMPc}$  hipofizar și eliberarea TSH sub acțiunea TRH sau  $\text{PGE}_1$  și sugerează că prostaglandinele nu influențează direct acțiunea TRH asupra eliberării TSH.  $\text{AMPc}$  pare a fi mai curînd un modulator decît un mediator al acțiunii TRH hipotalamic asupra TSH hipofizar (1672). Coudert și Faiman (379) au raportat că eliberarea TSH la om *in vivo* nu este influențată de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

## *Hormonul luteinizant*

Contradicții există în prezent și în privința efectelor prostaglandinelor asupra eliberării hipofizare de LH. În timp ce Zor și colab. (1860, 1861) și Chobsiang și colab. (328) au raportat lipsa efectelor  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  asupra eliberării LH din hipofiza anterioară de șobolancă, Ratner și colab. (1422) au găsit că la concentrații joase ale  $\text{PGE}_1$  ( $10^{-6}$  M) nu au loc creșteri semnificative ale eliberării lui din hipofiza anterioară de șobolancă în cursul incubatiei *in vitro*, dar pe măsură ce concentrația acestei prostaglan-



dine crește (pînă la  $10^{-4}$  M), crește în mod evident și eficacitatea ei, creșterea eliberării de LH în acest caz evoluînd paralel cu creșterea concentrației intracelulare de AMPc. Acest fenomen s-a dovedit a fi reproductibil *in vivo*. Astfel, dacă după 10 minute de la administrarea intravenoasă de  $\text{PGE}_1$  (5  $\mu\text{g}$ ) la șobolan, nivelul hipofizar al AMPc crește substanțial, fără a se înregistra și o creștere concomitentă sau consecutivă a nivelului seric al LH, după administrarea unei doze mai mari de  $\text{PGE}_1$  (20  $\mu\text{g}$ ) se produce o creștere mai importantă a nivelului AMPc hipofizar, care se însoțește de o creștere semnificativă a nivelului seric al LH. Aceste observații sugerează că efectul  $\text{PGE}_1$  asupra eliberării LH este mediat de sistemul AC—AMPc—FDE. Ele sînt concordante cu constatările lui Spies și Norman (1610), care au raportat că injectarea  $\text{PGE}_1$  în cel de-al treilea ventricul cerebral stimulează ovulația la șobolance sub anestezie cu barbiturice [barbituricele blochează temporar sistemul hipotalamic preoptic declanșator al eliberării LH (972)] și ale lui Tsafiriri și colab. (1702), care au făcut constatări similare în experiențe cu  $\text{PGE}_2$  și IM pe șobolance. Dat fiind că s-a observat o activare a eliberării LH din hipofiza anterioară de șobolancă *in vitro* după adaos de dibutiril-AMPc și aminofilină în mediul de incubație, incriminarea sistemului AC—AMPc—FDE în eliberarea LH este justificată (1115, 1421). Prostaglandinele stimulează eliberarea hipofizară de LH nu numai la șobolance normale, ci și la șobolance ovariectomizate (702) sau tratate cu hormoni estrogeni (118). La șobolance cu leziuni electrolitice bilaterale în hipotalamusul anterior (imediat deasupra chiasmei optice), menite să realizeze o blocare permanentă a sistemului hipotalamic preoptic declanșator al eliberării LH, s-a observat că  $\text{PGE}_2$  (5  $\mu\text{g}$ ), injectată în cel de-al treilea ventricul cerebral, induce ovulația în 57% din cazuri (1691), ceea ce arată că este verosimilă presupunția potrivit căreia anumiți produși cerebrali ajung în sângele plexului portal hipofizar și, pe această cale, influențează direct funcția hipofizei anterioare (885, 928, 959, 960, 1087).  $\text{PGE}_2$  ar putea face parte din categoria acestor compuși, cu atît mai mult cu cît ea este prezentă în structurile nervoase din această zonă cerebrală și cu cît numeroase observații furnizate de experiențe *in vitro* (702, 1115, 1422, 1610) converg către aceeași concluzie. În acest context, este interesant de subliniat că Spies



și Norman (1610) și Harms și colab. (702) au constatat că, în timp ce introducerea prostaglandinelor din seria E în cel de-al treilea ventricul cerebral stimulează eliberarea hipofizară de LH, injectarea lor intrahipofizară rămîne fără efect și că Chobsieng și colab. (328) au raportat că administrarea intravenoasă de  $\text{PGE}_2$  (100  $\mu\text{g}$ ) la șobolani imaturi, de ambele sexe, mărește nivelul seric al LH și că acest efect poate fi anulat prin administrarea prealabilă de ser anti-LH—RH. Așadar, se pare că acțiunea unor prostaglandine asupra eliberării LH se realizează pe o cale mediată, anume prin stimularea directă a neuronilor hipotalamici producători de LH—RH (1691). Această ipoteză este susținută de rezultatele experimentale ale lui Ojeda și colab. (1284), care au arătat că blocarea farmacologică a receptorilor colinergici, adrenergici, dopaminergici și serotoninergici nu poate permite eliberarea hipofizară de LH indusă de  $\text{PGE}_2$ .  $\text{PGF}_{2\alpha}$  s-a dovedit, de asemenea, a induce creșterea nivelului LH în sângele bovinelor (363, 658, 951, 1095), efectul ei fiind, ca și în cazul  $\text{PGE}_2$ , un efect mediat de un hormon hipotalamic inductor al eliberării LH din hipofiza anterioară (*gonadotropin releasing hormone*, GRH) (363).

### *Oxitocina*

După ce Karim și colab. (900, 907) au descris „acțiunea oxitocinică” a prostaglandinelor ca fiind o acțiune fiziologică, au fost raportate numeroase date care sprijină punctul de vedere că prostaglandinele eliberate de miometru *in vivo* ca urmare a contracției sale induse de oxitocină (1206, 1436, 1536) acționează sinergic cu aceasta din urmă atât asupra miometrului (145, 254, 561, 1069), cât și asupra endometrului (1438, 1439). Însă este foarte greu de stabilit, pe baza acestor rezultate, dacă oxitocina are un efect direct sau unul indirect asupra eliberării prostaglandinelor, pe de o parte pentru că inducerea mecanică a unor modificări în conformația peretelui uterin are aceleași efecte ca și oxitocina asupra eliberării lor (281, 954, 1374, 1391, 1436), iar pe de altă parte pentru că, atunci cînd oxitocina este injectată în artera uterină la oaie, către sfîrșitul fazei luteale, ea modifică activitatea contractilă a miometrului, dar mărește secreția uterină de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  de aproape 10 ori



(1436), efecte evidente, de asemenea, în cursul administrării oxitocinei în circulația sistemică la oi în gestație și oi în stare puerperală (1206). Experimentând pe un sistem *in vitro*, Vane și Williamson (1739) au pretins a fi adus dovada că acțiunea primară a oxitocinei este, de fapt, stimularea sintezei de prostaglandine în celulele miometrice și endometriale și că prostaglandinele eliberate în cursul acestui proces sînt responsabile în cel mai înalt grad de producerea contracției uterine, ceea ce înseamnă că acțiunea oxitocinei asupra miometrului este mediată de prostaglandine. Însă datele obținute pe uterul negestant *in situ* sînt numai parțial concordante cu acest punct de vedere. Mai mult, aceste date arată că se poate stabili o anumită relație între reactivitatea uterină la oxitocină și prostaglandine, pe de o parte și stadiul expunerii miometrului la acțiunea steroizilor ovarieni în cursul ciclului estral pe de altă parte. Se știe că această stare de impregnare steroidică a miometrului și endometrului prezintă diferențe critice de la un interval de trei zile la altul ale ciclului estral. Astfel, în cea de-a treia zi a acestui ciclu nivelul progesteronului este minim și se menține scăzut timp de 5—6 zile, dar concomitent se produce o ridicare postestrală, trecătoare, a hormonului estrogen (110, 382). În ziua a opta, ovarul ajunge să secrete progesteron într-un debit maxim (383, 1684), dar producția de hormon estrogen este relativ mică (110, 383). În cea de-a 14-a zi, cînd faza luteală este aproape de sfîrșit, concentrația progesteronului circulant începe să scadă, iar aceea a hormonului estrogen tinde să crească (110, 382). În aceste momente nu s-a putut constata o creștere spontană a concentrației de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în sîngele venos uterin, cu excepția celei de-a 14-a zile, cînd poate fi observată, uneori, o ușoară creștere a concentrației acestei prostaglandine (110, 383, 1439). Miometrul pare a fi mai sensibil la oxitocină în doze moderate (1—5 mU/min) în ziua a treia în comparație cu ziua a 14-a (fig. 45), iar sensibilitatea lui la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  variază în mod similar (fig. 46). De asemenea, secreția de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în miometru, ca răspuns la acțiunea oxitocinei, variază în mod diferit în cursul ciclului estral. Astfel, sub acțiunea acestui hormon hipofizar se produce o creștere, dependentă de doză, a eliberării de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în uter în cea de-a treia zi și, în loc să fie ineficace în cea de-a 14-a zi, ea provoacă creșteri precoce ale secreției acestei prostaglandine, asociate sau

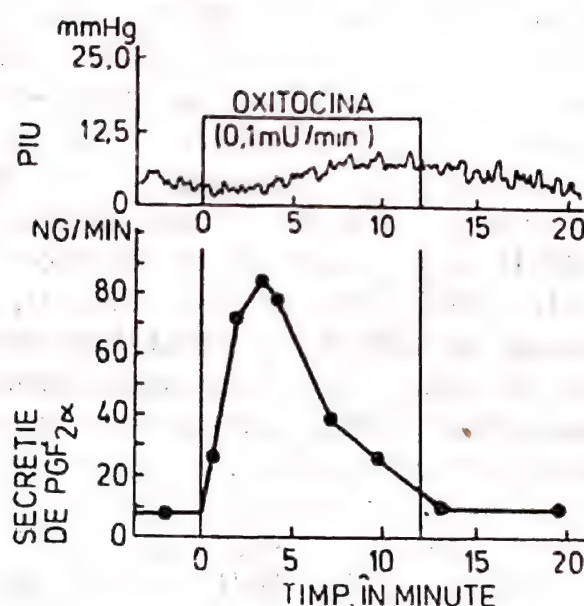
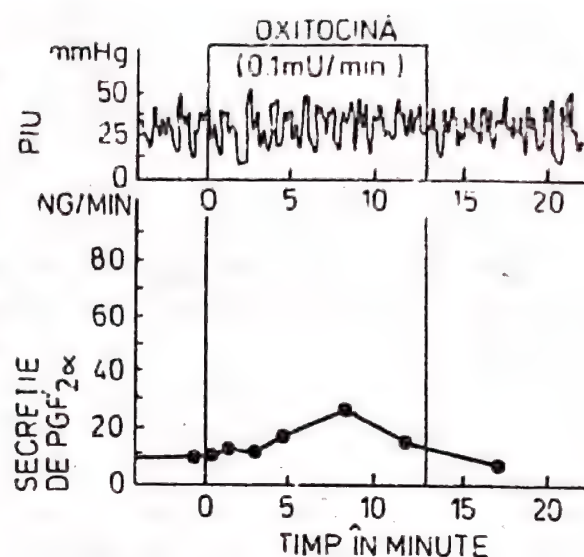


Fig. 45. Efectul oxitocinei injectate în artera uterină (0,1 mU/min) asupra presiunii intrauterine (PIU) și a ratei de eliberare a PGF<sub>2α</sub> în sângele venos uterin în cea de-a 3-a zi (*sus*) și cea de-a 14-a zi (*jos*) a ciclului estral la oaie [după Roberts și McCracken (1438)].

nu cu o slabă activare a motilității uterine. Se consideră că aceste observații sînt edificatoare în ceea ce privește faptul că eliberarea PGF<sub>2α</sub> în miometru, indusă de oxitocină, nu este o condiție obligatorie pentru activitatea contractilă crescută a acestuia (1438). Așadar, oxitocina



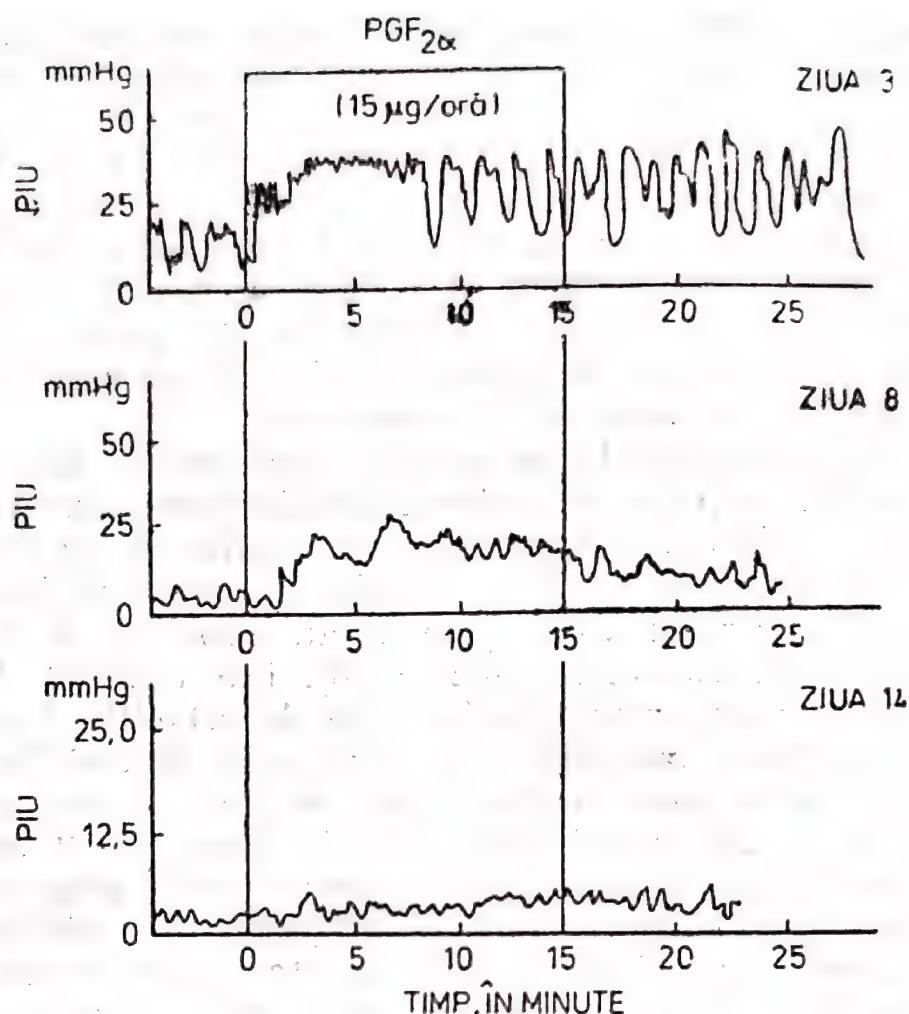


Fig. 46. Modificări ale presiunii intrauterine (PIU) în cursul injectării  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ( $15 \mu\text{g}/60 \text{ min}$ ) în artera uterină la oaie în cea de-a 3-a, cea de-a 8-a și cea de-a 14-a zi a ciclului estral ( $\text{Estrus} = 0$ ) [după Roberts și McCracken (1438)].

are un efect direct asupra sintezei uterine de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , fapt demonstrat recent și *in vitro*, pe endometru de oaie, izolat complet de miometru, care s-a dovedit a produce mari cantități de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  atunci când este incubat cu oxitocină în concentrații mai mici de  $10 \mu\text{U}/\text{ml}$  (1439), ceea ce confirmă prima parte a ipotezei lui Vane și Williams (1739). Însă, cea de-a doua parte a acestei ipoteze și anume că oxitocina produce contracția miometrului numai prin intermediul prostaglandinelor, este discutabilă, pentru că observația care stă la baza acestei părți a ipotezei [fragmente de miometru de șobolancă gestantă, tratate cu IM, răspund *in vitro* la prostaglandine prin contracție, dar nu răspund în același fel la oxitocină (1739)] este mult controversată. De exemplu, Roberts și

McCracken (1438) au constatat că miometrul de oaie, tratat cu IM, prezintă răspuns contractil la oxitocină. Totuși, este posibil ca, deși  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este dominantă în miometrul de oaie (703, 1790), o altă prostaglandină decît  $\text{PGF}_{2\alpha}$  să fie mediatorul acțiunii oxitocinei asupra miometrului la această specie, iar sursa acestei prostaglandine să se afle în altă parte decît în uter. Mai mult, este posibil ca să se realizeze o secreție crescută a acestei prostaglandine în zone circumscrise ale miometrului, care nu este influențată de IM în anumite circumstanțe.

Evidența rezultatelor acumulate pînă astăzi din experiențe efectuate pe oi în vederea stabilirii mecanismului de acțiune a oxitocinei asupra sintezei uterine de prostaglandine permite să se facă speculația că oxitocina joacă un rol fundamental în acele episoade ale eliberării de prostaglandine care duc la luteoliză (110). Dat fiind că debitul sanguin al unei artere uterine este de cel puțin 5 ml/min (60), injectarea oxitocinei în circulația uterină în doză de 0,1 mU/min poate realiza în sîngele uterin o concentrație de cel mult 20  $\mu\text{U/ml}$ , care este de numai 2—3 ori mai mare decît concentrația bazală a oxitocinei în sînge (1440). Se poate spune deci că chiar și creșterile mici ale concentrației oxitocinei circulante sînt în stare să mărească rata de secreție a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în uter. Hormonii estrogeni, care activează sinteza de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în acest organ (110), stimulează în același timp luteoliza (110, 382, 383, 1161) și, ceea ce este mult mai semnificativ, amplifică efectele oxitocinei asupra sintezei uterine de prostaglandine la oaie (1536), pot condiționa sinteza uterină de prostaglandine în așa fel încît ea să se producă în condițiile unei creșteri minime ale concentrației sanguine de oxitocină sau chiar în condițiile unei concentrații bazale a acestui hormon în sînge. Față de cele de mai sus, este de presupus că sistemul nervos central, acționînd prin intermediul oxitocinei, poate contribui la reglarea luteolizei (1438).

Un aspect interesant al acestei probleme este natura implicației endometrului și a hormonilor steroizi ovarieni în procesul de sinteză a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sub acțiunea oxitocinei. Se știe că endometrul este principala sursă uterină de prostaglandine (447, 900, 1070, 1362, 1365, 1787, 1842). Se pare că oxitocina stimulează, printr-o acțiune directă, producerea de prostaglandine în endometru, ale cărui celule ar putea fi celule-țintă pentru acest hormon,



aşa cum sînt celulele miometriale, celulele mioepiteliale ale glandei mamare, celulele oviductului şi unele celule epiteliale ale animalelor amfibii (227, 1464, 1587, 1589—1591, 1593), celule cu o foarte mare afinitate pentru el, care îl fixează rapid. Bazîndu-se pe acest raţionament Roberts şi colab. (1439) au reuşit să demonstreze că celulele endometriale de oaie, care sînt mari producătoare de prostaglandine, dar nu dispun de posibilităţi intrinsece, rapide, de degradare a lor (926, 1374), eliberează *in vitro* cantităţi crescute de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sub acţiunea oxitocinei, procesul fiind, în parte dependent de condiţionarea de către hormonii estrogeni a afinităţii centrilor de fixare a oxitocinei. Astfel, s-a constatat că potenţialul intrinsec al acestor celule de a sintetiza  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (în absenţa oxitocinei) este mult mai mic în momentul 0 al ciclului estral, în comparaţie cu acela evidenţiat în ziua a 13-a sau ziua a 15-a a acestui ciclu şi că oxitocina în concentraţii joase [ $10\text{--}100\ \mu\text{U/ml}$ , care sînt concentraţii fiziologice (529)] provoacă creşteri disproporţionat de mari ale eliberării de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . O explicaţie a acestei observaţii ar putea fi aceea că în acest moment concentraţia mare de receptori pentru oxitocină din ţesut permite acesteia să capteze o mai mare parte a capacităţii lui de biosinteză de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , în aşa fel încît  $\text{PGF}_{2\alpha}$  să poată fi sintetizată în cantităţi mai mari, chiar dacă mecanismul biosintetic pe o unitate tisulară este mai puţin activ. Variaţiile cantităţii de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  eliberate spontan de celulele endometriale de oaie în diferite momente ale ciclului estral par a fi, aşa cum s-a menţionat şi mai sus, o consecinţă a variaţiilor cantitative ale expunerii acestora la progesteron şi hormon estrogen. La acest animal, creşterea preovulatorie a secreţiei acestui din urmă hormon începe în a 13—14-a zi a ciclului estral, atinge maximum în cea de-a 15-a zi şi scade progresiv pînă puţin înainte de încheierea ciclului, cînd se prăbuşeşte brusc (110, 382, 383, 1159, 1161). *In vitro*, debitul de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  al celulelor uterine este maxim în cea de-a 15-a zi a ciclului estral (110, 215, 383, 530). Acumularea spontană a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în celulele endometriale incubate *in vitro* este, de asemenea, maximă, atunci cînd ele sînt prelevate în cea de-a 15-a zi a acestui ciclu (1439). În prezent, pe baza unor rezultate concrete, se poate face afirmaţia că acest fapt se datoreşte, cel puţin în parte, preponderenţei hormonului estrogen în aceste celule în acest moment. Astfel, s-a observat că atît



estrogenul endogen (110, 306, 504, 536, 1070), cît și estrogenul exogen, în cantități mici (110, 220, 430, 1472), prezintă acest efect în mod evident ca o consecință a activării sintezei de prostaglandine (665). Așa cum demonstrează unele observații efectuate în cursul desfășurării fazei preovulatorii, dominată de hormonii estrogeni (1439), atît estrogenul endogen, cît și cel exogen sînt în stare să inducă proliferarea receptorilor endometriali pentru oxitocină. Mai mult, există unele date care sugerează că la șobolance ovariectomizate, pe lîngă proliferarea acestor receptori, hormonii estrogeni provoacă și o creștere a sensibilității lor față de hormonul specific (exprimată prin creșterea capacității lor de a-l fixa) (1587). Așadar, estrogenii pot influența secreția uterină de prostaglandine nu numai printr-o intervenție directă în procesul biosintezei lor, ci și prin stimularea formării de receptori uterini pentru oxitocină, care, atunci cînd sînt activați de acest hormon, induc creșterea eliberării de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  din endometru. Acest punct de vedere poate fi susținut prin invocarea faptului că oxitocina nu este în stare să stimuleze eliberarea uterină de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la oaia anestră (1536), dacă ea nu a fost în prealabil tratată cu  $17\beta$ -estradiol (1439, 1536). În aceste condiții, oxitocina induce o producție uterină de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  de 10 ori mai mare decît valoarea de control, adică decît producția de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  realizată de acest steroid, care, în lipsa oxitocinei, are doar un efect slab de activare a secreției uterine a acestei prostaglandine. Pe lîngă hormonii estrogeni, progesteronul pare a deține, de asemenea, un rol important în reglarea sintezei prostaglandinelor în endometru (286) și în condiționarea numerică și funcțională a receptorilor pentru oxitocină din acest țesut. Acest fapt explică lipsa de paralelism dintre variațiile cantitative ale sintezei  $\text{PGF}_{2\alpha}$  induse de oxitocină și variațiile cantitative ale receptorilor oxitocinici în diverse momente ale ciclului estral. Astfel, s-a constatat că are loc o eliberare spontană a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în miometrul izolat de oaie în prima și cea de-a treia zi a ciclului estral, dar că oxitocina nu o stimulează, în ciuda prezenței unor centri de fixare a oxitocinei în acest țesut. În consecință, se poate afirma că receptorii pentru oxitocină din miometru par a fi implicați în eliberarea de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și că, din acest punct de vedere, ei se deosebesc de receptorii corespunzători endometriali (1439). Elucidarea acestui aspect necesită încă investigații suplimentare.





tare, dat fiind că structura peretelui uterin și metodele actuale de separație nu permit izolarea necontaminantă decât pentru celulele endometrului, nu și pentru acelea ale miometrului. Pe de altă parte, aceste date sînt discutabile din cauza răspunsului „mecanic” al sistemului sintetizant de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  din peretele uterin la traumatism, or o bună parte din rezultatele experimentale care stau la baza conceptului actual privind interrelațiile prostaglandine-oxitocină-hormoni estrogeni ovarieni au fost obținute în experiențe *in vitro*, care presupun traumatizarea serioasă a țesutului respectiv. În sfîrșit, pînă în prezent specificitatea receptorilor oxitocinici din miometru și endometru încă nu a putut fi testată în așa fel încît rezultatele testării să rămîna în afara oricărei incertitudini. Oricum, dat fiind că atunci cînd endometrul este stimulat cu oxitocină, el răspunde printr-o creștere semnificativă a eliberării de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și dat fiind că prostaglandinele au un rol bine stabilit în luteoliză (218, 383, 1160), existența receptorilor oxitocinici din endometru sugerează că acest hormon hipofizar influențează regresia luteală prin implicarea lui în reglarea sintezei uterine de prostaglandine.

Se pare că interacțiunea oxitocină-prostaglandine nu se limitează numai la aspectele prezentate mai sus, ci se extinde și la travaliul uterin. La unele mamifere, uterul s-a dovedit a-și activa elaborarea de prostaglandine pe măsură ce se instituie iminența de travaliu și, în continuare, pe măsură ce acesta se desfășoară (1842). Astfel, la capră s-a observat că sinteza uterină de prostaglandine începe să crească imediat înainte de primul stadiu al travaliului și, pe această cale, este indusă luteoliza, fără de care travaliul ar fi blocat (399). Cu toate că în stabilirea faptului dacă semnalele hormonale din *corpus luteum* sau semnalele hormonale (ori ne hormonale) din placentă întrețin starea globală, de echilibru, între mamă și făt, în cursul sarcinii, există astăzi unele incertitudini, se poate afirma că prostaglandinele intervin în această stare prin blocarea acestor semnale, fapt sugerat de creșterea sintezei uterine de prostaglandine înainte și în cursul travaliului (1071). Creșterea sintezei uterine de prostaglandine în acest caz este posibilă, pentru că receptorii oxitocinici uterini se dezvoltă într-un asemenea grad, încît mecanismele sintezei de prostaglandine pot fi influențate chiar de nivelurile existente, relativ joase, ale oxitocinei. În acest sens, trebuie subliniat, că, în primul



stadiu al travaliului uterin, oxitocina pare a-și exercita acțiunile asupra parturiției într-un alt mod decât și le exercită în cursul stadiului al doilea, de expulzie a fătului, iar acest fapt pare a fi determinat de efectele de mediere sau modulare desfășurate de prostaglandine asupra acțiunilor ei.

### *Prolactina*

Prostaglandinele au fost incriminate și în eliberarea hipofizară de prolactină,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  prezentînd și în acest caz cea mai intensă activitate, atît la șobolani (de ambele sexe) (427, 702, 1510), cît și la femei (1853). Astfel, s-a observat că, după administrare intravenoasă de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (4 mg/kg) la șobolani, concentrația plasmatică a prolactinei crește semnificativ în următoarele 15—30 minute și scade după acest interval, cu toate că nivelul plasmatic al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  se menține foarte ridicat chiar și după 60 minute de la administrarea ei (doza de 4 mg/kg fiind foarte mare). Trebuie relevat faptul că la niveluri plasmatiche foarte ridicate de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  se obține doar o creștere modestă a concentrației plasmatiche de prolactină. Clorpromazina (1 mg/kg) mărește, de asemenea, nivelul plasmatic al prolactinei și, într-o mai mică măsură, pe acela al  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , iar IM (2 mg/kg) blochează creșterea concentrației plasmatiche a  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , indusă de clorpromazină, dar nu influențează pe aceea a prolactinei în acest caz. Observații similare au fost prilejuite și de anestezia cu eter. În consecință, se poate spune că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  stimulează eliberarea de prolactină, dar acesta nu pare a fi un efect fiziologic, pentru că, pe de o parte, acest efect se obține numai după ce au fost atinse niveluri foarte înalte de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în plasmă și, pe de altă parte, pentru că blocarea prealabilă a sintezei prostaglandinelor prin IM nu previne efectul clorpromazinei sau pe acela al eterului asupra eliberării de prolactină (267). Nu este exclus ca stimularea secreției de prolactină indusă de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  să fie secundară scăderii brutale a concentrației plasmatiche a progesteronului, fapt evidențiat după administrarea de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (427). De asemenea, trebuie luată în considerație constatarea că injectarea  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în cel de-al treilea ventricul cerebral la șobolance ovariectomizate nu influențează eliberarea de prolactină, pe cînd  $\text{PGE}_1$  administrată



pe aceeași cale o influențează în mod remarcabil (1284). Așadar, este de admis faptul că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  poate acționa asupra secreției de prolactină în mod indirect, fie pe calea vasoconstricției sistemice pe care ea o produce, fie pe calea altor efecte ale sale (1805). Evidența experimentală disponibilă astăzi nu permite să se definească clar rolul  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în mecanismul hipotalamic de control al secreției și eliberării de prolactină din hipofiză. Clorpromazina pare a induce creșterea eliberării de prolactină prin inhibarea factorului de inhibiție a acestui proces (*prolactin inhibiting factor*, PIF), provocată de depleția stocurilor hipotalamice de catecolamine pe care ea o produce. Dacă  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ar fi mediatorul acestui proces, atunci ar trebui ca blocarea biosintezei de prostaglandine să ducă la blocarea creșterii concentrației plasmatice a acesteia, indusă de clorpromazină, ceea ce nu se întâmplă deloc după administrarea IM, deși concentrația plasmatică a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  scade foarte mult în acest caz (267).

### *Somatotropina și somatostatinul*

$\text{PGF}_{2\alpha}$  a fost implicată, de asemenea, în eliberarea hormonului de creștere (somatotropina) din hipofiza anterioară. Administrată intravenos la bovine adulte tinere,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (20 mg) provoacă o creștere de 300% a concentrației serice a somatotropinei în primele 15 minute de la administrarea ei (659, 1095). Injectarea intracarotidiană de somatostatin (0,5 mg/30 min) abolește activarea eliberării somatotropinei induse de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (659). Somatostatinul (244), denumit și hormon inhibitor al eliberării hormonului de creștere [*growth hormone-release inhibiting hormone*, GIF (384)] sau factor de inhibiție a eliberării somatotropinei [*somatotropin-release inhibiting factor*, SRIF (1426)], deprimă eliberarea somatotropinei hipofizare la șobolan (1141), pavian (*Cynocephalus*) și om (1426), la oaie (421) și la taur (659), reducând nivelul seric al acesteia cu aproximativ 50% în cursul administrării lui. Concentrația serică de somatotropină crește însă de aproximativ patru ori în primele 10 minute de la întreruperea administrării somatostatiniului. Acest fenomen poate fi observat și în cazul abolirii de către somatostatin a eliberării induse de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  a somatotropinei, dar în acest caz nivelul seric al somatotropinei



crește de aproximativ opt ori, deci de două ori mai mult decât în cazul precedent, în primele 10 minute de la întreruperea administrării lui (659, 1141, 1426). La taur, creșterea secreției de somatotropină, urmînd imediat după întreruperea administrării de somatostatin, s-a dovedit a fi mai mare cînd concomitent cu administrarea intracaro-tidiană a acestuia se administrează intravenos  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Acest fapt sugerează că sinteza somatotropinei continuă să se desfășoare și că acest hormon se acumulează în hipofiză (sau alte structuri de acumulare) în cursul administrării somatostatinei, indiferent dacă ea se face în asociație cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sau în lipsa unei astfel de asociații (659). Pe de altă parte, somatostatinul pare a avea în sînge o foarte scurtă perioadă de înjumătățire, el nefiind activ mai mult de 5 minute după administrarea sa intravenoasă (1426).

### *Hormonul adrenocorticotrop*

În privința hormonului adrenocorticotrop (ACTH), dat fiind că prostaglandinele s-au dovedit, în general, a stimula steroidogeneza în corticala suprarenalei la numeroase specii de mamifere, s-a considerat inițial că acest efect este dependent de eliberarea de ACTH din hipofiza anterioară (1338), dar ulterior s-a demonstrat că ele au efecte directe asupra AMPc (425, 980, 1504, 1790) și asupra steroidogenezei din corticosuprarenală (532, 533, 786, 1504, 1790). Astfel,  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  s-au dovedit a mări în mod considerabil concentrația de AMPc în suprarenala umană *in vitro*, între producția de cortizol și creșterea nivelului intracelular al AMPc evidențiindu-se un remarcabil paralelism. În contrast,  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  s-au dovedit a deprima concentrația de AMPc în suprarenala umană *in vitro* (cu excepția  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în concentrație mai mare de 100  $\mu\text{g/ml}$ ) și, de asemenea, ele s-au dovedit a diminua formarea cortizolului în acest țesut, indiferent de concentrația lor. Acidul 7-oxo-13-prostinoic și IM nu influențează aceste efecte (777). Prezența unor receptori prostaglandinici în membranele celulare ale glandelor suprarenale de om și oaie (425) a constituit unul dintre cele mai puternice argumente în sprijinul veridicității unui mecanism direct de producere a acestor efecte. Totuși, date recente (777, 1025) au repus în discuție posibilitatea ca prostaglandinele să reprezinte o verigă în mecanismul steroidogenetic controlat de ACTH, cu atît mai



mult cu cît acest hormon s-a dovedit a stimula biosinteza de prostaglandine din seriile E și F în corticala suprarenalei, pornind de la AA (1025). [Acest din urmă fapt este infirmat de Flack și Ramwell (533), care au raportat o scădere a conținutului acestor prostaglandine, exceptînd  $PGE_1$ , în corticala suprarenalei după administrarea de ACTH.] Timpul în care se realizează efectele maxime ale prostaglandinelor și ACTH asupra steroidogenezei suprarenaliene și asupra formării concomitente de AMPc constituie un important element de evaluare a interacțiunilor dintre ACTH și prostaglandine. De exemplu, s-a constatat că  $PGE_1$  induce modificarea maximă a nivelului de AMPc în corticosuprarenală cu o foarte mare rapiditate (2 minute), pe cînd ACTH o induce într-un interval mult mai lung (8 minute) (777), ceea ce sugerează că această prostaglandină activează AC corticosuprarenaliană pe o cale directă, realizînd într-un timp scurt o creștere de aproximativ șase ori (față de nivelul bazal) a concentrației acestui nucleotid ciclic (acesta este răspunsul maxim). Dimpotrivă,  $PGE_2$  realizează un răspuns maxim din partea AMPc corticosuprarenalian într-un timp egal cu acela al ACTH (8 minute), ceea ce înseamnă că sub acțiunea acestor compuși operează mai multe mecanisme sau, în orice caz, un mecanism mai complex. Este interesant de reținut că în stimularea biosintezei de cortizol nu s-au putut evidenția diferențe de timp de inducere a răspunsului maxim între  $PGE_1$  și  $PGE_2$ , așa cum s-au observat între ele în stimularea biosintezei de AMPc în corticala suprarenalei. Cum o creștere detectabilă a concentrației de AMPc nu este totdeauna o condiție pentru o eliberare semnificativă de corticosteroizi (121), posibilitatea medierii de către prostaglandine a unor evenimente biochimice care afectează steroidogeneza suprarenaliană, fără intervenția AMPc, merită să fie luată în considerație. S-a menționat mai sus că  $PGF_{1\alpha}$  și  $PGF_{2\alpha}$  acționează în mod cu totul diferit decît  $PGE_1$  și  $PGE_2$  asupra sintezei AMPc și steroidogenezei în corticala suprarenalei. O relație inversă între aceste două tipuri de prostaglandine a fost semnalată și în acțiunile lor asupra altor sisteme biologice (1027). Excepție la această observație face stimularea producției de AMPc în corticosuprarenală la om de către  $PGF_{2\alpha}$  în concentrații mari (777), iar această excepție este foarte interesantă, ea demonstrînd că modificările induse de prostaglandine în nivelul AMPc și steroidogeneza în corticala



suprarenalei pot fi și evenimente celulare necuplate, separate sau, cel puțin, separabile. Atîta vreme cît aceste prostaglandine au efecte opuse, stimularea de către ACTH a producției suprarenaliene de prostaglandine din seriile E și F (1025) apare paradoxală. Totuși, experiențe care au combinat ACTH cu un inhibitor al sintezei prostaglandinelor (IM) sau cu un antagonist prostaglandinic (acidul 7-oxo-13-prostinoic) (777) au arătat că secvența temporală a interacțiunii lor determină fie o inhibiție a producerii de AMPc, fie o activare a ei, ceea ce sugerează că interacțiunea ACTH-celulă corticosuprarenaliană poate fi modulată de prostaglandine într-un mod bidirecțional în care ele pot să amplifice inițial efectul ACTH și ulterior să-l deprime sau invers, adică inițial pot să-l deprime și ulterior să-l potențeze. Un mecanism de *feed-back* în care este implicată o singură prostaglandină sau o interacțiune de tip antagonistic între unele prostaglandine din seria E și unele prostaglandine din seria F ar putea fi invocate pentru explicarea acestor observații (777). Cea dintîi alternativă pare mai plauzibilă, deoarece cea de-a doua contravine constatării experimentale potrivit căreia concentrațiile mari de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu acționează antagonic cu  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$ , ci dimpotrivă reacționează nespecific, încrucișat, cu receptorii acestor prostaglandine din corticosuprarenală, producînd efecte caracteristice acelorale prostaglandinelor din seria E (871).

## Hormonii suprarenalieni

### *Hormonii medulosuprarenalieni*

După injecție intraarterială directă,  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{1\alpha}$  s-au dovedit a nu influența eliberarea A din medulosuprarenală la pisică (790, 793), dar  $\text{PGE}_1$  s-a dovedit a stimula acest proces la cîine (922). Răspunsul hiperglicemic la  $\text{PGE}_1$  este, de asemenea, abolit de medulectomie la șobolan (182, 1316). Nu se cunosc mecanismele acțiunii acestor prostaglandine la acest nivel. Asupra interacțiunilor dintre prostaglandine și catecolamine la nivelul structurilor nervoase și musculare există însă mult mai numeroase date, care au fost prezentate în mare parte în secțiuni precedente, discutîndu-se totodată diferite puncte de vedere privind me-



canismele acestor interacțiuni. Rămîne însă de subliniat încă odată faptul că prostaglandinele au, în general, acțiuni dominante asupra diverselor efecte ale catecolaminelor. Astfel, injectate intravenos la iepure, prostaglandinele din seria E s-au dovedit a atenua în mod considerabil răspunsul presor la A și, de asemenea, răspunsul la alte substanțe vasoconstrictoare (vasopresină, AT II) (774, 793, 1772). Antagonismul dintre prostaglandine și catecolamine se manifestă și în cazul altor mușchi netezi decît cei vasculari, dar mai interesant este faptul că acest antagonism se manifestă indiferent de tipul răspunsurilor acestor mușchi la catecolamine (inhibiție sau stimulare) și indiferent de natura acțiunii directe a prostaglandinelor asupra lor (inhibiție, stimulare sau lipsă de reactivitate) (338, 793). În cazul unor mușchi netezi, cum sînt cei din peretele gastric fundic, pereții vaselor deferente sau ai veziculelor seminale, antagonismul dintre prostaglandine și catecolamine este precedat de potențarea acțiunii celor din urmă. [Mușchii traheobronșici fac excepție, singurul efect evidențiabil în acest caz fiind potențarea efectului catecolaminelor.] Potențarea inițială a acțiunii catecolaminelor asupra mușchilor netezi de către prostaglandine are loc atît în cazul preparatelor musculare care sînt inhibate, cît și în al acelor care sînt stimulate de catecolamine sau alte substanțe simpatomimetice și nu este condiționată de natura efectului direct al prostaglandinelor. Astfel, răspunsurile de tip inhibitor ale mușchiului neted uterin de șobolancă la A și ale mușchiului neted gastric de șobolan la NA sînt inițial potențate de  $PGE_1$  și  $PGF_{2\alpha}$ , cu toate că aceste prostaglandine au un efect direct stimulant asupra ambelor țesuturi (793, 795). De asemenea, este de remarcat faptul că, în cazul unor preparate de mușchi netezi, cum sînt cei din vasele deferente de șobolan, expunerea acestora la concentrații mari de agonist catecolaminic (fenilefrină) nu reduce inhibiția consecutivă de către  $PGE_1$  a răspunsurilor la agonist, ci dimpotrivă inhibiția este mai rapidă și mai puternică. Această observație ar putea fi explicată prin aceea că  $PGE_1$  crește afinitatea receptorilor adrenergici pentru substanțele simpatomimetice, ceea ce ar fi în concordanță și cu constatarea că potențarea inițială indusă de prostaglandine a răspunsului acestor mușchi la aminele biogene este urmată de depresiunea lui pe măsură ce numărul de receptori adrenergici disponibili se reduce.



PGE<sub>1</sub> blochează efectele lipolitice ale A și ale altor hormoni lipolitici (1623) și răspunsul la NA al celulelor lui Purkinje din cerebel (793, 795). Se consideră că aceste antagonisme au la bază implicațiile prostaglandinelor în funcția sistemului celular AC-AMPc-FDE.

Între prostaglandine și NA există o relație de reciprocitate, care a fost evidențiată în experiențe pe splină izolată perfuzată cu sînge. Astfel, prin stimularea nervului splenic al splinei izolate de cîine, s-a observat că ea eliberează PGE<sub>2</sub> și PGF<sub>2α</sub> în sîngele venos efluent (414, 579). Semnificația acestui fapt este cu atît mai greu de stabilit cu cît s-a constatat că prostaglandinele nu au efecte substanțiale *in vivo* asupra splinei la cîine și nici nu modifică răspunsul ei la stimulare nervoasă sau catecolamine (416). În contrast, la pisică prostaglandinele din seria E micșorează cantitatea de NA eliberată de splină în cursul stimulării nervoase (715), observație folosită des în argumentarea faptului că prostaglandinele eliberate în structurile postsinaptice, ca urmare a acțiunii neuromediatorului chimic, funcționează ca modulatori ai producerii acestuia și, implicit, ai transmisiei influxului nervos (715, 793).

### *Hormonii corticosuprarenalieni*

În prezent există o evidență faptică însemnată privind activarea steroidogenezei și/sau eliberarea hormonilor steroidi din corticosuprarenală sub acțiunea prostaglandinelor (532, 533, 1027, 1504, 1790). Cînd se administrează PGF<sub>2α</sub> (20 mg) intracarotidian la taur, se constată că nivelul cortizolului în sînge crește continuu, timp de 20 minute, de la  $1,0 \pm 0,4$  la  $10,8 \pm 3,7$  ng/ml (659). Activarea secreției de cortizol în acest caz este, în mod evident, mediată de ACTH. Acest efect nu este influențat de administrarea somatostatinelor pe aceeași cale (659). Acțiunea directă a prostaglandinelor din seria F asupra corticosteroidogenezei este o acțiune inhibitorie. În contrast, prostaglandinele din seria E stimulează secreția de cortizol a corticosuprarenalei, procesul evoluînd paralel cu creșterea conținutului ei de AMPc (425, 532, 533, 777, 980, 1504, 1790). Așa cum se întîmplă și în cazul altor sisteme funcționale, prostaglandinele din seriile E și F desfășoară acțiuni opuse atît în modularea secreției de hormoni corticosteroizi, cît





și a nivelurilor de AMPc în corticosuprarenala umană (776, 980). Efectul acestor prostaglandine asupra AMPc corticosuprarenalian pare a fi mediat nu numai de acțiunea indusă a AC, ci și de acțiunile lor conjugate asupra FDE, ATP-azei și kinazelor proteice (880). *In vitro*,  $\text{PGE}_2$  s-a dovedit a mima acțiunea ACTH asupra corticosuprarenalei decapsulate de șobolan, producând o creștere semnificativă a eliberării de corticosteron în mediul de incubare (532). ACTH stimulează producția de  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în corticala suprarenalei paralel cu stimularea producției de hormoni glucocorticoizi (532, 533, 1025, 1027, 1504, 1790). Efectele dozelor submaximale de  $\text{PGE}_2$  și ACTH sînt aditive și sînt inhibate, fiecare în parte sau însumate, de cicloheximidă, un inhibitor al sintezei proteice (793, 795). Într-o secțiune precedentă au fost prezentate în detaliu datele actuale privind steroidogeneza indusă de ACTH și prostaglandine în corticosuprarenală. În esență, relația ACTH-prostaglandine-glucocorticoizi pare a fi următoarea: ACTH stimulează biosinteza prostaglandinelor în corticosuprarenală, iar acestea modulează, la rîndul lor, efectul ACTH asupra steroidogenezei în acest organ (564, 1025, 1026).

Dacă în privința rolului prostaglandinelor în biosinteza și eliberarea glucocorticoizilor există numeroase observații, în privința rolului lor în biosinteza și eliberarea mineralocorticoizilor observațiile sînt mai limitate și controversate. Pînă în prezent, au fost raportate unele date potrivit cărora prostaglandinele din seria E stimulează producția de aldosteron (776, 1504) și alte date potrivit cărora ele o inhibă (213, 1130). În cazul acelor date care semnalează stimularea secreției de aldosteron la om de către aceste prostaglandine (776), s-a raportat că, la doze mari, ele sînt echipotente. O asemenea echivalență de acțiune a fost observată și în corticosuprarenala bovină (980), dar ea pare a fi mai puțin pregnantă decît aceea observată la om. Însă, trebuie menționat că prostaglandinele din această serie produc efecte temporale diferite asupra corticosuprarenalei de aceeași proveniență. Astfel, în cazul secreției de aldosteron, efectul stimulator al acestor prostaglandine este un efect tardiv, în timp ce efectul lor imediat, precoce, este un efect inhibitor (776). Acest fapt ar putea explica, cel puțin parțial, contradicțiile semnalate

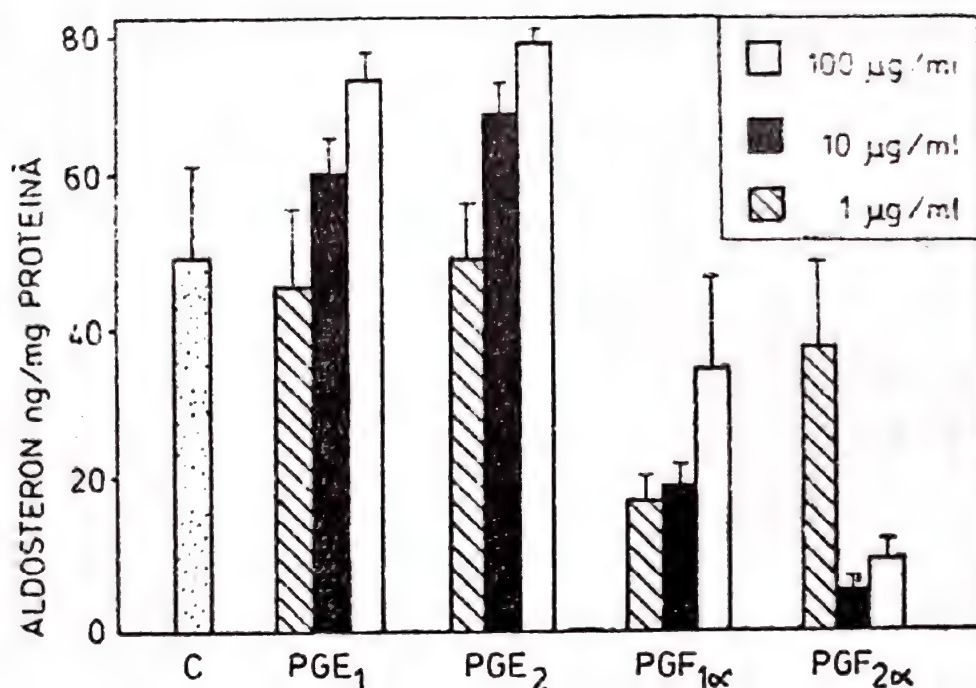


Fig. 47. Stimularea de către PGE<sub>1</sub> și PGE<sub>2</sub> și inhibiția de către PGF<sub>1α</sub> și PGF<sub>2α</sub> a secreției de aldosteron în corticala suprarenalei după incubare *in vitro* (32 min) (C = control) [după Honn și Chavin (776)].

mai sus dintre datele referitoare la efectele prostaglandinelor din seria E asupra biosintezei și eliberării aldosteronului din corticosuprarenală (213, 776, 1504). Ca și în cazul glucocorticoizilor, prostaglandinele din seriile E și F acționează antagonic asupra secreției de aldosteron (fig. 47). Astfel, PGF<sub>1α</sub> și PGF<sub>2α</sub> deprimă acest proces la om (776), iar PGF<sub>1α</sub> este capabilă de o inhibiție moderată a formării și/sau eliberării de aldosteron și în corticala glandei suprarenale bovine, dar numai dacă se află în concentrații mari (1504). Echivalența de acțiune semnalată în cazul prostaglandinelor din seria E nu pare a exista însă în cazul prostaglandinelor din seria F. În general, PGF<sub>1α</sub> induce efectul inhibitor cel mai puternic asupra secreției de aldosteron la doze mici, în timp ce PGF<sub>2α</sub> manifestă cea mai înaltă eficacitate la doze mari. Eficacitatea diminuată a dozelor foarte mari de PGF<sub>1α</sub> în producerea inhibiției eliberării de aldosteron ar putea fi explicată prin incapacitatea altor receptori prostaglandinici (de exemplu, receptorii pentru prostaglandine din seria E) de a face discriminarea între diverse prostaglandine atunci când ele se află în doze mari (776). ACTH și AMPc produc o activare de scurtă durată a biosintezei corticosuprarenaliene de aldosteron (783, 784,



1706), efectul lor tardiv fiind depresiunea acesteia (776, 784). Mecanismul care stă la baza acestui control bidirecțional al producerii și eliberării aldosteronului de către ACTH, prostaglandinele din seria E și AMPc nu este cunoscut. S-a arătat mai sus că ACTH stimulează sinteza de prostaglandine din seria E și seria F (cu excepția  $\text{PGE}_1$ ) (1025—1027), care au acțiuni opuse asupra debitului de secreție a aldosteronului. Cum acidul 7-oxo-13-prostinoic și IM deprimă secreția bazală de aldosteron, este logic să se presupună că acest proces reclamă menținerea unui anumit nivel al prostaglandinelor în corticosuprarenală. De asemenea, această necesitate pare a fi obligatorie pentru ca ACTH să-și poată desfășura activitatea lui stimulatorie asupra biosintezei de aldosteron (776). Este interesant că, *in vitro*, creșterea concentrației de  $\text{K}^+$  activează atât eliberarea bazală a aldosteronului, cât și pe aceea indusă de ACTH (213, 784, 1393), ceea ce justifică incriminarea capacității ionoforetice cationice a prostaglandinelor din seria E în mecanismul de control al biosintezei și eliberării aldosteronului (1120).

### Hormonii tiroidieni

Prostaglandinele prezintă disimilitudini importante în influențarea eliberării de ( $^{131}\text{I}$ ), a încorporării ( $^{32}\text{P}$ ) în fosfolipide, a oxidării glucozei, a activității AC și a procesului de formare a veziculelor intracelulare de coloid (endocitoză) în glanda tiroidă (261, 525, 1295, 1511, 1859). Astfel, pe fragmente tiroidiene de câine, incubate *in vitro*, s-a constatat că  $\text{PGE}_1$  stimulează oxidarea glucozei, mărește eliberarea ( $^{131}\text{I}$ ) după supresie cu tiroxină, activează AC și, implicit, sinteza de AMPc și, în sfârșit, stimulează procesul endocitotic (1295, 1859). Aceste efecte mimează foarte bine acțiunile TSH (793, 1295). Experiențe combinate cu  $\text{PGE}_1$  și TSH au relevat faptul că, deși acești compuși au efecte similare asupra fragmentelor de tiroidă canină, incubate *in vitro*, aceste efecte nu se sumează (10), exceptând efectele lor asupra oxidării glucozei și asupra endocitozei, care sînt aditive și sînt inhibitate de clorpromazină (793, 785). La oaie, în condiții similare, toate prostaglandinele s-au dovedit a activa AC și a stimula endocitoza, dar numai  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{1\beta}$  sînt în stare să stimuleze și oxidarea



glucozei (261, 525, 1511), ceea ce înseamnă că și la acest animal cele mai multe dintre efectele prostaglandinelor asupra glandei tiroide sînt asemănătoare aceloră induse de TSH. Experiențe pe șobolani intacti și șobolani hipofizectomizați au atestat faptul că efectele prostaglandinelor asupra acestei glande sînt mediate de TSH (1101). În acest context, este de notat că  $PGE_2$  s-a dovedit a stimula direct biosinteza TSH în culturi *in vitro* de celule hipofizare de șobolan (1720), dar că încă nu există date în sprijinul presupunerii că prostaglandinele ar fi mediatori ai acțiunii TRH asupra secreției hipofizare de TSH (1672). Administrarea de lungă durată a  $PGE_1$  și  $PGE_2$  la șobolani induce, pe lîngă o hiperplazie tiroidiană microfoliculară cu intensă activitate celulară, o remarcabilă captare de ( $^{131}I$ ) și o creștere moderată a concentrației serice a hormonilor tiroidieni ( $T_4$  și  $T_3$ ), a TBG și a TSH, în timp ce  $PGF_{2\alpha}$  induce o hipofuncție tiroidiană, asociată cu scăderea concentrațiilor serice de  $T_4$ , TBG,  $T_3$  și TSH (1101). Faptul că  $PGE_1$  și  $PGE_2$  induc creșterea nivelului seric de TBG, în timp ce  $PGF_{2\alpha}$  îl scade este cu atît mai semnificativ cu cît s-a demonstrat că la om nivelul TBG poate fluctua sub influența a numeroși hormoni (estrogeni, androgeni, steroizi anabolici, glucocorticoizi) sau în cursul unor disfuncții endocrine (822). Ca și în cazul hormonilor corticosuprarenalei, prostaglandinele din seriile E și F exercită acțiuni divergente asupra funcției tiroidiene, această constatare putînd fi corelată cu observația precedentă. Este interesant de notat că hipofuncția tiroidiană indusă de  $PGF_{2\alpha}$  se datorește unei scăderi a secreției de TSH și este, bineînțeles, abolită la șobolanii hipofizectomizați. O constatare interesantă este, de asemenea, producerea unei hiperplazii a celulelor parafoliculare (celule C) cu o înmulțire și densificare evidente ale granulațiilor lor specifice după administrare de  $PGF_{2\alpha}$  (fig. 48). Această observație sugerează posibilitatea unei interrelații între  $PGF_{2\alpha}$  și sinteza de calcitonină în tiroida de șobolan (1101). La șoarece, prostaglandinele măresc eliberarea de ( $^{131}I$ ) tiroidian (însă într-o măsură ceva mai mică decît aceea în care o mărește TSH), dar atunci cînd prostaglandina este adăugată unor doze submaximale de TSH se produce o reducere semnificativă a efectului hormonal (261, 525, 1647). Aceste interacțiuni n-au putut fi însă demonstrate *in vitro* pe fragmente de glandă tiroidă de cîine (1144). Nu toate efectele prosta-



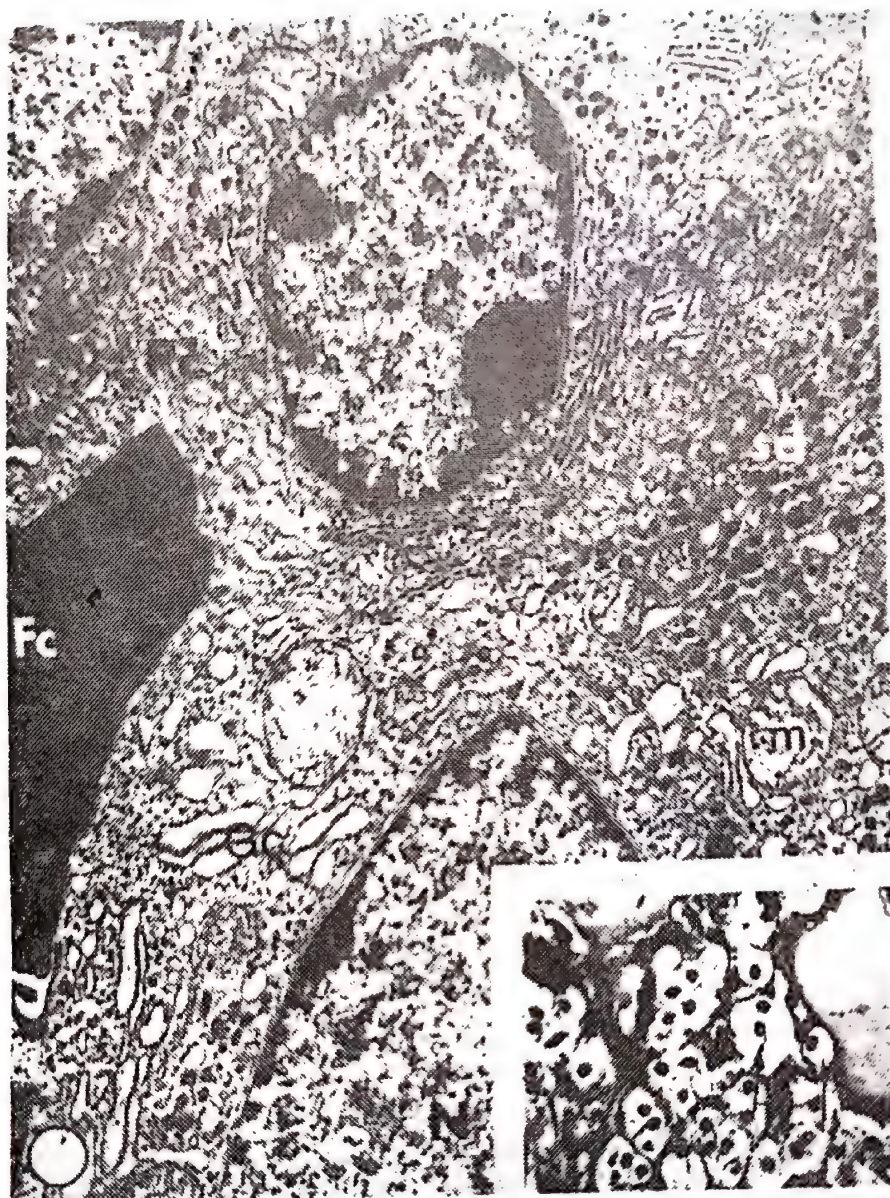


Fig. 48. Microfotografie electronoptică a tiroidei de șobolan tratat cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Se observă hiperplazia celulelor parafoliculare ( $Pc$ ), numeroase granule intracelulare, mici și dense ( $sd$ ), mitocondrii ( $m$ ), complexul golgian hipertrofiat ( $Gc$ ), nucleul ( $N$ ) și celulele foliculare ( $Fc$ ) (Acetat de uranil și citrat de plumb, X 10 400). În cadru: hiperplazie marcată și hipertrofia celulelor parafoliculare ( $C$ ) (Albastru de toluidină, X 500) [după Lupulescu (1101)].

glandinelor asupra glandei tiroide pot fi puse pe seama efectului mediator al TSH. Astfel, valorile crescute ale concentrațiilor de  $T_3$  și  $T_4$  în serul sanguin al animalelor tratate cu prostaglandine s-ar putea datora și tulburărilor induse de acești compuși în utilizarea și conversiunea acestor hormoni tiroidieni în țesuturile periferice (1101).



## Hormonii pancreatici

După administrarea  $PGE_1$  la șoareci s-a observat o creștere semnificativă a nivelului plasmatic al insulinei (246).  $PGF_{2\alpha}$ , în injecție intravenoasă la bovine, nu influențează în mod semnificativ concentrația sanguină a insulinei și, de asemenea, nu influențează nici hipoinsulinemia consecutivă administrării intracarotidiene de somatostatina la aceste animale (659). Cum somatostatina inhibă secreția pancreatică de insulină și glucagon, atât prin acțiune directă, cât și prin interceptarea mecanismului hipotalamohipofizar al secreției de hormoni (572), incapacitatea  $PGF_{2\alpha}$  de a influența efectul somatostatinei, injectat intracarotidian, demonstrează că această prostaglandină nu are nici un punct de impact cu mecanismul de control al secreției hormonilor pancreatici menționați (659, 1095).

## Hormonii sexuali

Într-o secțiune anterioară s-a arătat că  $PGF_{2\alpha}$  provoacă o creștere remarcabilă a nivelului LH din sânge. O creștere a concentrației sanguine de testosteron urmează invariabil răspunsul LH la  $PGF_{2\alpha}$ . LH pare a fi elementul critic al mecanismului de control al secreției de testosteron, iar  $PGF_{2\alpha}$  ar putea constitui un *primum movens* în acest mecanism (659). Cu toate că  $PGF_{2\alpha}$  nu afectează steroidogeneza ovariană *in vitro* (793, 795), administrată la șobolană intracardiac sau intrauterin, ea induce *in vivo* o stare caracteristică pentru regresia luteală, și anume o scădere a concentrației de  $20\alpha$ -dihidroprogesteron în sânge. Așadar, se poate spune că la șobolană  $PGF_{2\alpha}$  are o acțiune luteolitică (1353). Dat fiind că această prostaglandină este un puternic agent venoconstrictor, s-a presupus că venoconstricția uteroovariană și reducerea consecutivă a debitului sanguin ovarian ar putea fi responsabile de efectul ei luteolitic. Acest efect al  $PGF_{2\alpha}$  a fost, de asemenea, evidențiat la femele de *Macacus rhesus* (949), cobaiță (217), iepuroaică (646) și oaie (1162). El este obținut, în general, cu doze de 1–5 mg/kg/zi și este condiționat de calea de administrare [administrată *per os*, această prostaglandină nu are efect luteolitic (795)]. Nici  $PGE_1$ ,



nici  $\text{PGE}_2$  nu blochează steroidogeneza ovariană indusă de hormonul gonadotrop la iepuroaică, dar  $\text{PGE}_2$  provoacă o creștere substanțială a nivelului sanguin al  $20\alpha$ -dihidroprogesteronului (127). Experiențe *in vitro* pe *corpus luteum* bovin au arătat că  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$ , nu însă și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , stimulează sinteza progesteronului (1608). Așadar,  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  mimează LH și, așa cum demonstrează comparația efectelor lor, realizată pe baze echimolare, ele sînt cu aproximativ 50% mai puțin eficiente decît LH. Efectele acestor prostaglandine și ale LH asupra sintezei ovariene de progesteron sînt inhibate de cicloheximidă (793).  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (dar nu și vreo altă prostaglandină „clasică”) s-a dovedit a fi eliberată din uter în aceleași circumstanțe în care are loc și eliberarea uterină de luteolizină. Astfel, introducerea unui corp străin în cavitatea uterină (1390, 1391), la fel ca și administrarea de hormon estrogen în perioada cuprinsă între cea de-a 4-a și cea de-a 6-a zi a ciclului estral la cobăiță (219), conduce deopotrivă la eliberarea de luteolizină și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  din uter. Cercetări recente ale lui Louis și colab. (1094), efectuate pe oi ovariectomizate, au permis să se cunoască noi interrelații între hormonii sexuali și prostaglandinele uterine. Astfel, s-a constatat că la aceste animale tratamentul cu estradiol nu influențează conținutul de prostaglandine din seria F și 13,14-dihidroxi-15-oxoderivații lor în țesuturile uterine și nivelul lor în sângele venei uteroovarience și nici nu stimulează activitatea sintetazei prostaglandinice *in vitro*. Dimpotrivă, tratamentul cu progesteron produce o creștere semnificativă a conținutului acestor compuși în epiteliul caruncular și intercaruncular al uterului și activarea sintetazei prostaglandinice uterine *in vitro*. Deși singur este ineficace, în combinație cu progesteronul estradiolul potențează acțiunea acestuia asupra sintezei și eliberării de prostaglandine uterine. Aceste observații confirmă faptul, mai înainte stabilit, că pentru sinteza de prostaglandine din seria F în uter este necesară o fază, o perioadă, progesteronică premonitorie (547, 1517). Producția majoră a acestor prostaglandine în structurile uterine carunculare pare a avea o anumită semnificație, dacă se ia în considerație faptul că la oile negestante concentrațiile de progesteron din plasma periferică sînt mai mari în cursul ciclului estral după ce a avut loc înlăturarea acestor structuri (1446). Hormonul estrogen are rol de potențare a acțiunii progesteronului asupra sintezei uterine



de prostaglandine, fapt confirmat și de observații mai vechi care postulau, invers, că progesteronul este necesar pentru stimularea indusă de estradiol a producției de prostaglandine din seria F în uter (110, 218, 219, 285, 1517, 1533). Acest punct de vedere este susținut și de Baird și colab. (104), care au arătat că, în timp ce inițierea regresiei luteale poate fi independentă de secreția de estradiol din foliculul ovarian în faza preovulatorie, creșterea considerabilă a concentrației de prostaglandine din seria F, care este responsabilă de luteoliza structurală preestră, depinde de activitatea combinată a progesteronului și estradiolului. Mai mult, s-a observat că efectul luteolitic al estradiolului la oaie, care pare a fi mediat de creșterea producției uterine de prostaglandine, este potențat de administrarea prealabilă de progesteron (1791). Efectul primar al progesteronului pare a se produce nu numai asupra enzimelor din grupul sintetazei prostaglandinice din uter, ci și asupra disponibilității de AG precursori din acest organ (110, 248). Administrarea concomitentă de hormon estrogen poate duce la labilizarea lizozomilor din celulele endometriale (fapt atestat de scăderea veziculelor lipidice intracelulare sub acțiunea lui) și la eliberarea consecutivă de fosfolipază A, care creează disponibilitatea de AA pentru sinteza prostaglandinică. În acest fel, se poate explica efectul adițional al progesteronului și estradiolului. În acest context, trebuie notat că evenimentele biochimice care însoțesc producerea de prostaglandine uterine în cursul fazei tardive a ciclului estral (584, 1094, 1160, 1215) seamănă întrucîtva cu acelea care se produc în cursul gestației avansate și al parturiei (1069, 1072).

Cu toate că există unele diferențe, calitative și cantitative, între steroizii din plasma venoasă ovariană la unele specii de mamifere, diferențe foarte evidente la șobolană (705, 1532) și femela de hamster (1533), interrelațiile lor cu prostaglandinele uterine par a se încadra în aceași schemă de organizare a sistemului funcțional care reglează activitatea organelor reproducătoare. Femela de hamster secretă mai mult hormon estrogen decât șobolana, iar concentrația ovariană a progesteronului prezintă o scădere precipitată chiar din prima zi a ciclului estral (1509) [spre deosebire de ceea ce se întâmplă cu concentrația de progesteron la cea de-a doua (705)]. Cercetări efectuate la femele de șoarece (1508), șobolan (1507, 1509), cobai



(218, 219), hamster (1506) și la maimuță (430) au arătat că progesteronul, ca și hormonul estrogen, sînt în stare să provoace sinteza și/sau eliberarea de prostaglandine din structurile uterine și că producția maximă de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în uter se obține prin administrare de progesteron urmată de administrare de hormon estrogen (285, 1508, 1509). Pe de altă parte, administrarea de hormon estrogen s-a dovedit a se însoți de hiperemie uterină (812), care a fost pusă pe seama creșterii nivelului de prostaglandine din seria E în această circumstanță (665, 1472, 1682). Recent, s-a observat că acțiunea hormonului estrogen asupra uterului la șobolance ovariectomizate se asociază cu creșterea concentrației uterine de  $\text{GMPc}$  (985), observație cu atît mai interesantă, cu cît s-a constatat, de asemenea, că la șobolanca normală  $\text{GMPc}$  prezintă concentrații maxime în faza preestrală (985), adică într-un moment în care nivelul hormonului estrogen atinge și el valoarea maximă (1532), iar prostaglandinele din seria F prezintă niveluri ridicate. Cu toate că există o evidență experimentală conform căreia efectul contractil puternic al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  asupra miometrului de șobolancă (982) la fel ca și efectul ei contractil asupra mușchiului neted din pereții venelor safene și ai venelor pulmonare la cîine (457, 876) sînt însoțite de o creștere a nivelului  $\text{GMPc}$ , hormonul estrogen *per se* nu are o acțiune contractilă la fel de puternică asupra acestui țesut (665). Constatarea că la șobolanca normală concentrațiile uterine de prostaglandine din seria F sînt mari în faza preestrală și sînt ridicate, în mod dramatic, prin tratament cu hormon estrogen la șobolanca ovariectomizată indică un paralelism riguros între nivelurile uterine de prostaglandine din această serie și  $\text{GMPc}$  (985). Cu alte cuvinte, se poate spune că creșterea concentrațiilor uterine de prostaglandine din seria F ca și aceea a concentrației uterine de  $\text{GMPc}$  sînt evenimente celulare corelate cu evoluția concentrației de hormon estrogen în uter în cursul ciclului estral. Paralelismul dintre modificările concentrațiilor de prostaglandine din seria F și de  $\text{GMPc}$  în acest organ a fost evidențiat și în condițiile coadministrării de progesteron și benzoat de  $17\beta$ -estradiol la șobolance ovariectomizate. Progesteronul deprimă complet efectul stimulator al hormonului estrogen asupra conținutului uterin de prostaglandine din seria F, această acțiune fiind similară acțiunii sale de prevenire a creșterii nivelului de  $\text{GMPc}$  induse de



hormonul estrogen (985). S-a sugerat că în situațiile în care prostaglandinele din seriile E și F au efecte opuse, acestea sînt mediate fie de AMPc, fie de GMPc (982). Această presupunere pare a se adeveri cel puțin în cazul unor vase sanguine la care efectul contractil al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  se însoțește de o creștere semnificativă a concentrației intraparietale de GMPc, în contrast cu efectul dilatator al prostaglandinelor din seria E asupra lor, care se însoțește de creșterea concentrației intraparietale de AMPc (457, 876). În ciuda faptului că hormonul estrogen este capabil să realizeze creșterea nivelului de GMPc în uterul de șobolană *in vitro*, acest fenomen nu este însoțit de contracție uterină. Mai mult, modificarea concentrației de GMPc consecutivă acțiunii hormonului estrogen are loc aproape exclusiv la nivelul endometrului (1254), iar activitatea sintetazei prostaglandinice este, de asemenea, circumscrisă la partea endometrială a uterului de șobolană (1830). Cum activitatea contractilă a uterului ține de partea sa miometrială, interrelațiile dintre prostaglandinele seriei F și GMPc din uter par a fi de cu totul altă natură în cazul acțiunii hormonului estrogen în comparație cu răspunsul contractil al acestui organ la  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Că lucrurile stau astfel o dovedește și faptul că IM este capabil să blocheze complet creșterea concentrației uterine de prostaglandine din seria F indusă de hormonul estrogen, fără a avea un efect simultan și corespunzător asupra creșterii concentrației uterine de GMPc (665). Se poate spune, așadar, că creșterea concentrațiilor uterine ale prostaglandinelor seriei F consecutivă acțiunii hormonului estrogen este fie independentă de creșterea concentrației uterine de GMPc, fie secundară acesteia (665).

Faptul că hormonul estrogen poate influența *per se* activitatea sintetazei prostaglandinice uterine, avînd ca rezultat creșterea semnificativă a raportului  $\text{PGF}/\text{PGE}$  (665), pune sub oarecare îndoială ipoteza lui Samuelsson (1492), potrivit căreia nivelurile de prostaglandine din țesuturi sînt reglate numai de disponibilitățile de AG precursori. Deși aceștia din urmă sînt importanți în ceea ce privește conținutul tisular global de prostaglandine, modificarea raportului dintre diverse prostaglandine indusă pe cale hormonală nu poate fi explicată numai pe această bază, cu atît mai mult cu cît în cursul ciclului estral au fost evidențiate fluctuații foarte mari ale capacității



fracțiunii microzomale din uterul de șobolancă de a converti AA în  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Aceste fluctuații s-au dovedit a ține exclusiv de modularea de către hormonul estrogen a capacității reacționale a sintetazei prostaglandinice (care ar putea fi determinată de variații calitative și cantitative ale componentelor sale) și nu de influențe cofactoriale (665). Argumente în sprijinul acestei afirmații sînt, pe de o parte, faptul că în preestru, momentul în care hormonul estrogen atinge nivelul său maxim, are loc o activare considerabilă a sintetazei prostaglandinice endometriale și, pe de altă parte, faptul că hormonul estrogen este capabil să producă creșterea preferențială a nivelurilor prostaglandinelor seriei F în microzomii din uter atît la șobolance normale, cît și la șobolance ovariectomizate (665).

Prostaglandinele din seriile E și F prezintă mari diferențe calitative și cantitative în acțiunile lor asupra a numeroase organe și țesuturi. În ceea ce privește uterul și ovarul, una dintre explicațiile privind aceste diferențe constă în existența unor receptori specifici [cel puțin pentru  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (1385, 1415, 1785)], care constituie puncte de plecare pentru serii diferite de evenimente intracelulare (980, 982). Într-o astfel de organizare funcțională celulară, natura și amploarea acestor evenimente sînt condiționate, în principal, de cantitatea fiecăreia dintre prostaglandinele prezente în ambianța receptorilor specifici, de numărul acestor receptori și de starea reacțională a moleculelor ambelor tipuri de participanți la evenimentul celular (care poate fi influențată de anumiți cofactori citoplasmatici). Capacitatea hormonului estrogen, ca și aceea a progesteronului, sintetizați în ovar, de a regla sinteza de prostaglandine în uter, într-un anumit sens și în mod ciclic, definește într-o oarecare măsură unicitatea rolurilor prostaglandinelor din seria E și al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în procesul global al reproducerii organismelor la mamifere. Se știe că unul dintre efectele inițiale ale hormonului estrogen asupra uterului este acela de a produce o rapidă hiperemie uterină (1603), care este obligatoriu a fi corelată cu efectul hiperemiant, mai sus menționat, al prostaglandinelor seriei E asupra uterului negestant și a uterului gestant (1472, 1682). Hiperemia uterină indusă de hormonul estrogen pare a fi mediată de prostaglandinele seriei E (665). Pe de altă parte, așa cum s-a mai menționat,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  uterină este implicată în regresiunea luteală și depresiunea con-

comitentă a secreției ovariene de progesteron și, în același timp, este considerată a fi unul din factorii „clasici” ai contracției uterine. Rămîne însă de stabilit dacă nivelul tisular al fiecăreia dintre prostaglandine determină natura evenimentelor intracelulare sau dacă acest fapt este o simplă funcție a raportului PGF/PGE, care variază foarte mult în cursul ciclului estral. Bineînțeles, acest raport trebuie luat în considerație în relație cu raportul hormon estrogen/progesteron, ale cărui variații se conjugă destul de clar cu cele ale raportului PGF/PGE. De asemenea, rămîne a fi stabilită relația exactă a raportului AMPc/GMPc în acest sistem complex de interrelații care intervin în determinarea a numeroși parametri privind reglarea procesului de reproducere la mamifere.

Aceste observații par a fi suficient de edificatoare asupra rolului prostaglandinelor în fiziologia reproducerii, rol asupra căruia se revine cu date suplimentare în secțiunea care urmează.

## Prostaglandinele în fiziologia reproducerii

### Prostaglandinele în reproducerea animalelor inferioare

Constatările surprinzătoare care fac obiectul acestei subsecțiuni au la origine căutările febrile actuale pentru surse alimentare bogate în proteine din sfera florei și faunei marine. Nevertebratele marine, care constituie o astfel de sursă, foarte vastă, nu pot fi exploatate în acest sens din cauza faptului că deocamdată nu se poate realiza un control eficient al înmulțirii și, implicit, al cultivării lor. În cadrul eforturilor de a se găsi soluție la această problemă, au fost efectuate cercetări pe abalonul roșu, un melc marin erbivor de dimensiuni relativ mari (*Haliotis rufescens*), care este o moluscă gasteropodă pulmonată, considerată ca o resursă agreabilă și, potențial, foarte rentabilă de proteină animală în S.U.A., Mexic, Australia, Japonia, China și Africa (1220). Aceste cercetări au avut drept scop descoperirea de mijloace chimice pentru controlul reproducerii abalonului. Ele au arătat că adaosul de hidrogen peroxidat ( $H_2O_2$ ) la apa de mare în care se „cultivă” abaloni masculi și femele, apți pentru reproducere,



provoacă la ambele sexe expulzia sincronă de gameți. Abalonul roșu este o specie de moluscă gasteropodă care poate fi „gravidă” de-a lungul întregului an (232, 1048, 1852) și care se reproduce prin eliminare sincronă de gameți de către mascul și femelă și fecundare externă (289, 290, 1047, 1274). În condiții normale, expulzia gameților de către abalon, indiferent de sex, declanșează expulzia reactivă de gameți la animalul de sex opus (289, 1300). În experiențe efectuate pe animale menținute în apă la 13–14°C (temperatură la care expulzia spontană de gameți este, practic, suprimată), au fost testați compuși cunoscuți pentru efectele lor asupra reproducerii la alte specii. Astfel, s-a putut constata că prostaglandinele din seriile E și F, compuși cu implicații largi în diferite reacții fiziologice care stau la baza ovulației, fecundării, evoluției fătului și nașterii la om și mamifere mai mult sau mai puțin evoluat filogenetic (616, 764, 1050, 1437, 1495, 1805), pot induce expulzia de gameți la masculii și femelele de abalon în condiții în care animale în stare comparabilă de „graviditate” nu expulzează gameți (1220). Efectul pare a fi specific, dat fiind că gonadotropina și tiroxina provenind de la diverse specii de mamifere s-au dovedit, în aceleași circumstanțe, incapabile să inducă acest fenomen, cu toate că ultimul dintre acești doi hormoni este în stare să provoace expulzia de gameți la unele specii de moluște lamelibranhiate (565). Cunoscut fiind că endoperoxizii prostaglandinici, precursori cu viață scurtă ai acestor prostaglandine, prezintă acțiuni fiziologice cel puțin la fel de însemnate ca și acelea ale prostaglandinelor înseși (673, 684, 687–689, 1268) și că enzima responsabilă de formarea lor (sintetaza endoperoxidică prostaglandinică) are nu numai o acțiune ciclooxygenazică, ci și o acțiune peroxidazică (309), rațiunea de a investiga efectul  $H_2O_2$  asupra expulziei de gameți la abalon are o bază experimentală concretă. Într-adevăr, adaosul de  $H_2O_2$  (aproximativ 5 mM) la apa de mare (pH aproximativ 9,1) în care se află abaloni provoacă expulzia gameților atât la masculi, cât și la femele într-un interval de  $3 \pm 0,5$  ore de la primul adaos (fig. 49). Inducția expulziei de gameți este blocată de AAS, adăugat la apa de mare cu 15 minute înainte de adaosul de  $H_2O_2$  (1220). Cum AAS este un inhibitor caracteristic al sintetazei endoperoxidice prostaglandinice, care catalizează prima etapă a conversiunii AA în endo-





Fig. 49. Imagine fotografică a unui abalon roșu mascul (lung de 18 cm) în timp ce elimină gameți sub acțiunea hidrogenului peroxidat. Sperma este expulzată în jeturi prin porii respiratori (indicați de săgeți). Într-o perioadă de 30 minute, cât durează o singură expulzie, sînt eliminați în mediul înconjurător aproximativ  $10^{12}$  gameți [după Morse și colab. (1220)].

peroxizi prostaglandinici (670, 673, 1010, 1583, 1737), este logic să se considere că integritatea acestei enzime și desfășurarea normală a sintezei de endoperoxizi prostaglandinici sînt condiții pe care le reclamă inducerea expulziei de gameți la aceste animale cu ajutorul  $H_2O_2$ . De asemenea, s-a constatat că degradarea extracelulară rapidă a  $H_2O_2$  prin adăos de catalază la apa de mare blochează expulzia de gameți indusă de  $H_2O_2$  la abalon, ceea ce arată că  $H_2O_2$  (și nu un contaminant chimic al acestuia) este responsabil de producerea fenomenului. Posibilitatea de a bloca acest fenomen cu mercaptoetanol, un agent redu-



cător general, sugerează că mecanismul care stă la baza inducerii expulziei de gameți la aceste moluște de către  $H_2O_2$  nu poate fi decît un mecanism oxidativ. Totuși, tentativele de a obține acest efect la abaloni prin barbota-rea apei de mare cu  $O_2$  nu au dat rezultatele scontate; numărul de animale la care are loc expulzia de gameți în această circumstanță este mult mai mic, iar perioada de „latență” a expulziei gameților mult mai lungă (1220). O observație foarte interesantă este aceea că introducerea abalonilor și a altor moluște în apa de mare expusă în prealabil la radiații ultraviolete induce prompt expulzia de gameți (933), fapt explicabil prin același mecanism biologic prin care  $H_2O_2$  induce acest fenomen, dat fiind că radiația ultravioletă provoacă, printr-o acțiune de fotoliză, descompunerea moleculelor de  $O_2$  din apa de mare în atomi de oxigen, care desfășoară la rîndul lor o puternică acțiune oxidativă (1220). Însă, trebuie subliniat faptul că acțiunea oxidativă implicată în acest act fiziologic pare a prezenta un înalt grad de specificitate, deoarece o largă serie de agenți oxidanți comuni s-au dovedit incapabili să inducă expulzia gameților la abaloni (1220). O formă electronic activată, specifică, de oxigen trebuie să fie implicată în acest proces și, așa cum se va demonstra în cele ce urmează, această formă specifică de oxigen (care poate deriva din  $H_2O_2$ ) poate acționa în corelație cu sintetaza endoperoxidică prostaglandinică (sau asupra ei) sau poate acționa asupra unuia dintre compușii formați sub acțiunea catalitică a acestei enzime asupra substratului ei specific (AA), pentru a induce expulzia de gameți la aceste moluște. În acest context, sînt de luat în considerație o serie de observații. Prima observație este aceea că  $H_2O_2$  activează, prin acțiune directă, sintetaza endoperoxidică prostaglandinică din celulele reproducătoare ale abalonilor. Cea de-a doua observație este aceea că gonadele și gameții abalonilor conțin această enzimă în cantități de aproximativ 100 ori mai mari decît acelea existente în prostata de iepure, considerată a fi unul dintre organele de mamifere foarte bogate în această enzimă. Cea de-a treia observație este aceea că sperma „matură” eliminată de abalon conține doar urme din această enzimă. Cea de-a patra observație este aceea că stimularea reacției catalizate de sintetaza endoperoxidică prostaglandinică izolată din gameți de abalon este proporțională cu concen-



crația de  $H_2O_2$  numai pînă la concentrația de aproximativ 0,3 mM, concentrațiile mai mari producînd inhibiția progresivă a reacției enzimatice. Cea de-a cincea observație este aceea că reacția „nestimulată” controlată de această enzimă (adică reacția desfășurată în absența  $H_2O_2$ ) este complet abolită de cantități mici de catalază, ceea ce sugerează că  $H_2O_2$  este indispensabil, el putînd fi utilizat ca substrat (un substrat obligatoriu) în această reacție (1220). Mai mult,  $H_2O_2$  poate fi considerat în acest caz nu numai ca substrat, ci și ca factor limitativ eficace al întregului proces de biosinteză și eliberare a prostaglandinelor și a endoperoxizilor prostaglandinici responsabili de inducerea expulziei de gameți la aceste moluște. Specificitatea reacției enzimatice stimulată de  $H_2O_2$  este dovedită de dependența ei de un factor termolabil prezent în extractul de gameți de abalon, de dependența ei de substratul specific (AA) și de acțiunea inhibitorie a AAS asupra ei. Este de remarcat că inhibiția produsă *in vitro* de AAS a reacției enzimatice stimulată de  $H_2O_2$  se suprapune exact peste inhibiția de către AAS a expulziei gameților induse *in vivo* de către  $H_2O_2$  la abaloni. Dimpotrivă, IM, cunoscut ca inhibitor foarte eficace al ciclooxigenazei lipidice din țesuturile mamiferelor, s-a dovedit incapabil să inhibe enzima izolată din gameți de abalon și, de asemenea, s-a dovedit incapabil să blocheze expulzia de gameți indusă de  $H_2O_2$  *in vivo* la această moluscă (1220). La fel ca și ciclooxigenazele lipidice din țesuturile de mamifere, precum și alte oxigenaze, ciclooxigenaza lipidică din celulele reproducătoare de abalon este inhibată de dietilditiocarbamat, un agent chelator cu mare specificitate pentru  $Cu^{2+}$  (1477), în timp ce EDTA, un chelator specific pentru alte metale grele, dar destul de ineficace în chelatarea  $Cu^{2+}$ , nu are în concentrații similare, un astfel de efect. Activarea de către  $H_2O_2$  pare a fi o proprietate generală a ciclooxigenazelor generatoare de endoperoxizi prostaglandinici, dat fiind că ea a fost semnalată la aceste enzime provenind din surse total diferite: prostata și rinichiul de iepure, gonadele și gameții de abalon și o specie de coral din Oceanul Pacific (*Lophogorgia chilensis*). Specificitatea acestei acțiuni este sugerată de faptul că oxidarea AA de către lipoxigenază nu este stimulată de  $H_2O_2$  și nici inhibată de catalază (1220). Peroxizii organici, inclusiv cei formați de ciclooxigenazele lipidice și lipoxi-



genazele în corelație cu ele din țesuturile de mamifere, sînt capabile de stimulare autocatalitică a sintezelor oxigenazice corespunzătoare (62, 364, 1579). S-a constatat, de asemenea, că adaosul de  $H_2O_2$  elimină întîrzierea în activarea autocatalitică a ciclooxigenazelor, ceea ce sugerează că produsul endoperoxidic poate stimula această reacție acționînd, pur și simplu, ca un donor de oxigen activat. Se poate considera, așadar, că  $H_2O_2$  și peroxizii organici derivați din el fac oficiul de donori ai unor specii de oxigen electronic activat, cum ar fi radicalul liber hidroperoxidic ( $HOO\cdot$ ) sau diradicalul peroxidic ( $\cdot OO\cdot$ ). Această sugestie este argumentată prin faptul că inducerea de către  $H_2O_2$  a expulziei de gameți la abalon *in vivo* și stimularea ciclooxigenazei lipidice *in vitro* necesită un mediu alcalin, aceasta însemnînd că ambele fenomene pot fi condiționate de participarea obligatorie a unui astfel de compus rezultat din descompunerea  $H_2O_2$ . Un argument suplimentar este acela că reacția catalizată de această enzimă este stimulată *in vitro*, în mod remarcabil, prin adaos de peroxid de sodiu ( $Na_2O_2$ ) sau superoxid de potasiu ( $KO_2$ ), compuși care se disociază în apă generînd oxigen electronic activat (excitat) (1220). Avînd în vedere sensibilitatea acestei reacții la peroxidaza glutationică (540, 1580), s-a ajuns la concluzia că este obligatoriu ca un radical hidroperoxidic să intervină cel puțin într-una din reacțiile catalizate de ciclooxigenaza lipidică din țesuturile de mamifere.

În încheiere, este de reținut că activarea sintezei de endoperoxizi prostaglandinici de către  $H_2O_2$  este responsabilă de expulzia de gameți indusă de acest peroxid la abalon și sensibilă la acțiunea AAS. În mod implicit, activarea sintezei de prostaglandine în această circumstanță duce la același efect. Dacă reacția ciclooxigenazică lipidică generatoare de endoperoxizi prostaglandinici și, mai departe, de prostaglandine este, într-adevăr, factor limitativ în secvența proceselor care duc la expulzarea gameților la abaloni, masculi și femele, în stare de „graviditate”, este de presupus că, în mod normal, ea este controlată de factori nervoși și/sau hormonal. O oarecare evidență experimentală în acest sens s-a și constituit (616, 764, 1050, 1437, 1495, 1805). Mai mult, există unele date care sugerează că sinteza endoperoxizilor prostaglandinici în gameții acestei moluște joacă un rol esențial în controlul

fecundității și al dezvoltării inițiale a embrionului. Astfel, în condiții optime de temperatură și pH, peste 98% din gameții expulzați de abaloni sub acțiunea  $H_2O_2$  sînt total apti de fecundație și dezvoltare embrionară normală. Hidrogenul peroxidat s-a dovedit a induce, de asemenea, expulzia sincronă de gameți la masculi și femele dintr-o specie de midie (*Mytilus californianus*). Aceste observații deschid o perspectivă largă în domeniul controlului prin metode chimice al reproducerii și, implicit, în cultivarea la scară industrială a unor numeroase specii de animale marine vizate ca surse potențiale, masive și rentabile, de proteine animale de calitate superioară.

Pînă astăzi, nimeni n-a făcut însă o asociație de fapte care ar putea avea consecințe senzaționale. Am menționat în primul capitol al acestei lucrări că există o specie de coral, anume *Plexaura homomalla*, care, în funcție de zona oceanică în care se dezvoltă (zona Peninsulei Florida, zona Mării Caraibilor sau zona Insulelor Cayman), conține cantități variabile, dar în orice caz considerabile, de derivați ai  $PGA_2$ ,  $PGE_2$  și  $PGF_{2\alpha}$  sau chiar aceste prostaglandine ca atare. Aceste zone marine populate de *P. homomalla* ar putea fi transformate în zone de cultură dirijată de *H. rufescens* și *M. californianus* (eventual, și de alte moluște) a căror eliminare de gameți este indusă de prostaglandine și/sau precursorii lor endoperoxidici. *P. homomalla* ar fi în acest caz „furnizor natural” al acestor compuși, ceea ce este un lucru mult mai simplu, incomparabil mai simplu, de realizat decît producerea unei concentrații optime de  $H_2O_2$  pe vaste zone de ape marine folosind procedee fizice sau chimice cu scopul de a provoca, în mod deliberat, expulzia de gameți și fecundația lor în „crescătorii de moluște” la scară industrială.

## Prostaglandinele în reproducerea mamiferelor

### Ovulația

În timp ce, pînă astăzi, nu a putut fi demonstrată intervenția prostaglandinelor în dezvoltarea inițială a foliculului lui Graaf, participarea lor, cu funcții e specifică, la procesul ovulației este dovedită de numeroase observații (80, 131, 632, 1000, 1282, 1296, 1704). Astfel, s-a constatat





că în cursul ovulației induse de LH la iepuroaice concentrațiile de prostaglandine din seriile E și F cresc în mod considerabil în lichidul folicular (1052, 1848), aceeași constatare putînd fi făcută și la șobolancă (1049). La acest din urmă animal, s-a observat că  $PGE_2$ , la fel ca și LH și AMPc, induce *in vitro* diviziunea meiotică a oocitelor menținute în ambianța lor foliculară (1703). La femela de hamster, a fost observată o creștere preovulatorie a cantităților de prostaglandine din uter și/sau plasma periferică (1534), care nu se produce însă la șobolancă (1530). Alte cercetări au arătat că prin inhibiția sintezei prostaglandinelor se ajunge la blocarea ovulației atît la șobolance (80, 83, 1296, 1702, 1704), cît și la iepuroaice (81, 131, 630, 632, 1282). Însă, în condiția inhibiției sintezei acestor compuși cu IM sau AAS, dar în prezența LH, luteinizarea foliculului graafian și producția de progesteron continuă să se desfășoare (131, 632, 1282). De asemenea, maturarea oului indusă de LH s-a dovedit a nu fi afectată *in vivo* la șobolance tratate cu IM (1702). Aceste observații sugerează că acțiunea antiovulatorie a IM se poate exercita nu numai direct, la nivel folicular (81, 630), ci s-ar putea realiza și prin interferența acestui inhibitor cu un mecanism de *feed-back* (pozitiv pentru unele prostaglandine, negativ pentru altele), mediat de hormoni steroizi care operează între ovar și aparatul hipotalamohipofizar responsabil de secreția, eliberarea și acțiunea LH (758). Este interesantă comparația observațiilor de mai sus, care au fost făcute în experiențe *in vivo*, cu unele rezultate obținute *in vitro*, potrivit cărora prostaglandinele, în special cele din seria E, pot să imite acțiunea LH asupra sintezei ovariene de progesteron (1546). Această acțiune „luteotropă” a unor prostaglandine, la fel ca acțiunea LH însuși, se asociază cu stimularea activității AC și creșterea consecutivă a nivelului AMPc ovarian, ceea ce constituie cadrul biologic de bază pentru activarea sintezei ovariene de progesteron (1352). Prostaglandinele sînt, așadar, implicate în mecanismul prin care LH activează AC și, prin intermediul ei, steroidogeneza ovariană (984, 1445). Datele obținute prin inhibiția sintezei de prostaglandine arată, totuși, că prostaglandinele nu influențează în mod similar mecanismele în care ele intervin la nivel ovarian. Există unele date experimentale care sprijină punctul de vedere referitor la aceste diferențe de acțiune între LH și prosta-



glandine la acest nivel (964, 1445, 1862). De exemplu, în experiențe *in vivo* pe șobolance în faza preovulatorie, s-a constatat că, după administrarea de LH, AMPc ovarian atinge niveluri maxime la 15—60 minute (în funcție de calea de administrare: mai rapid după injecție intravenoasă, mai lent după injecție intraperitoneală) și revine la nivelul de fond în 8 ore. Concentrațiile de progesteron în ovar și serul sanguin cresc aproximativ în același fel ca și acelea de AMPc ovarian, dar se mențin la nivel crescut, în platou, o perioadă mai mare de 8 ore, în vreme ce concentrația ovariană de prostaglandine din seria F crește mai lent, iar creșterea ei se remite mai rapid. IM previne creșterea nivelului ovarian al acestor prostaglandine, indușă de LH, dar nu produce o inhibiție semnificativă a sintezei ovariene de AMPc și progesteron, stimulată de LH, în timp ce fosfatul de aminoglutetimidă (inhibitor al biosintezei de hormoni steroizi) anulează efectul LH asupra sintezei ovariene de progesteron, dar nu afectează modificările induse de LH în concentrațiile ovariene de AMPc și prostaglandine din seria F (1445). Aceste rezultate au putut fi reproduse și la iepuroaice, la care au fost investigate concomitent atât prostaglandinele din seria F, cât și cele din seria E (1848). Așadar, AMPc este singurul compus invulnerabil în fața acestor doi inhibitori metabolici, de tip diferit, cu implicații în reacțiile biochimice care caracterizează procesul de ovulație. Mecanismul prin care acest proces duce la creșterea nivelului folicular de prostaglandine rămîne să fie elucidat. Este posibil ca, la fel cum se întîmplă cu TSH în cazul glandei tiroide, LH să-și realizeze efectul asupra sintezei foliculare de prostaglandine atât pe calea stimulării AC (112, 984, 1352, 1445), cât și pe calea stimulării fosfolipazei A (711). Stimularea sintezei de AMPc de către LH a putut fi demonstrată și *in vitro*, în foliculi ovarieni izolați de iepuroaică (1139). *In vivo*, capacitatea acestor foliculi de a sintetiza AMPc și de a răspunde la acțiunea LH descrește pe măsură ce ovulația se apropie (1140), această descreștere fiind însoțită de o creștere progresivă a concentrațiilor de prostaglandine în foliculul ovarian. Este posibil, deci, ca creșterea sintezei foliculare de prostaglandine să ducă la ruptura foliculului ovarian (printr-un mecanism încă neelucidat) și la inhibiția stimulării AC induse de LH. Acest mecanism de *feed-back* negativ a fost propus pentru explicarea stimu-



lării activității tiroidiene de către TSH (262) și pare a fi operant și în cazul stimulării sintezei ovariene de prostaglandine de către LH (1848). În prezent, nu este posibil să se precizeze care anume prostaglandină este responsabilă de ruperea foliculului ovarian, dat fiind că la iepuroaice au fost observate după tratament cu LH atât niveluri foliculare crescute de prostaglandine din seria E, cât și niveluri foliculare crescute de prostaglandine din seria F (1052). Totuși, eficacitatea absolută în blocarea ovulației la iepuroaice a unui antiser specific pentru prostaglandinele din seria F și eficacitatea parțială în blocarea acestui proces a unui antiser specific pentru prostaglandinele din seria E (81) sugerează că, la iepuroaice, prostaglandinele din seria F sînt mai importante decît cele din seria E în mediația, la nivel folicular, a ovulației induse de LH. Însă constatarea că blocarea ovulației la șobolance cu IM poate să fie anulată prin administrarea de prostaglandine exogene din seria E, dar nu și de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (1704), ridică în mod stringent problema unor diferențe între speciile animale în influențarea ovulației de către prostaglandine. Deși, așa cum s-a mai spus, mecanismele prin care prostaglandinele intervin în procesul ovulației rămîn încă destul de confuze, pot fi luate în considerare cel puțin două posibilități, bazate pe acțiuni binecunoscute ale prostaglandinelor. Prima posibilitate este legată de capacitatea prostaglandinelor, în special a celor din seria E, de a produce modificări ale permeabilității capilare în numeroase țesuturi (84, 882). O acțiune similară la nivelul foliculului ovarian ar putea iniția acumularea progresivă de lichid în acest folicul, care s-ar finaliza într-un *swelling* folicular premergător ovulației. Această supoziție este însă contrară, în primul rînd, observației potrivit căreia nu se produce o modificare detectabilă a permeabilității capilarelor ovariene față de serumalbumină în cursul răspunsului ovarian la acțiunea LH la șobolance (1079) și, în al doilea rînd, observației potrivit căreia antigenul specific pentru prostaglandinele din seria E este mai puțin eficient decît antigenul specific pentru  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în blocarea ovulației induse de LH la iepuroaice (81). O alternativă, sugerată de constatarea că stratul tecal al foliculului ovarian conține celule musculare netede, ar fi aceea că prostaglandinele stimulează contracțiile acestor celule, iar stratul tecal folicular, contractîndu-se, provoacă expulzia ovulului (260, 1078).



Observațiile prezentate mai sus au fost obținute în experiențe pe femele de animale de laborator [șoareci (984), șobolani (80, 999, 1001, 1049, 1266, 1704), iepuri (632, 1052, 1282, 1848) și hamsteri (1000, 1001)]. Rolul prostaglandinelor în ovulație la femeie nu a fost încă bine stabilit. Date relativ recente furnizate de experiențe efectuate pe primat confirmă însă observațiile obținute din experiențe pe celelalte animale de laborator, ceea ce justifică presupunerea că ele sînt extrapolabile la femeie. La primat, la fel ca și la celelalte animale, s-a putut bloca prin tratament cu IM ovulația stimulată cu gonadotropină. Variațiile nivelului de steroizi ovarieni în sînge arată, totuși, că maturarea foliculului ovarian și producția de hormon estrogen nu sînt perturbate de inhibiția sintezei de prostaglandine la această clasă de mamifere (1080).

### *Luteoliza*

Deși prostaglandinele, în special  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , desfășoară efecte luteolitice evidente la numeroase animale de laborator și animale domestice (644, 739, 741, 824, 1075, 1805), mecanismul lor de acțiune este încă obscur. Totuși, se poate spune că, cel puțin la șobolancă (1353), femela de hamster (648), cobăiță (217), iepuroaică (1380), scroafă (446, 644, 741, 1075), oaie (739, 1162) și vacă (1023, 1066, 1092, 1463), această prostaglandină joacă rolul fiziologic al unui hormon luteolic. În prezent, există o evidență experimentală convingătoare care demonstrează că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  acționează în procesul luteolic ca mediator al efectului luteinizant al LH (532, 984, 1511) și că ea inițiază luteoliza printr-o acțiune biochimică. Inițierea regresiei luteale se asociază cu declinul activității AC în celulele luteale și cu o pierdere a sensibilității lor la LH (52, 631, 755). În contrast cu efectul luteotrop al celor mai multe prostaglandine *in vitro* (361, 488, 1339, 1354), administrate la diverse animale, ele produc *in vivo* o depresiune marcată a steroidogenezei în *corpus luteum* (1080).  $\text{PGF}_{2\alpha}$  inhibă însă producția de progesteron a țesutului ovarian atât *in vivo*, cît și *in vitro* (428, 1283). În culturi de celule ovariene provenind din stratul folicular granulos s-a constatat că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  inhibă efectul stimulator al LH asupra producției de progesteron, dar nu inhibă efectul stimulator al  $\text{PGE}_2$  (740, 1177).



Cum există o evidență experimentală substanțială care arată că atât LH, cât și  $\text{PGE}_2$  interacționează cu receptori membranici specifici ai celulelor luteale (320, 694, 1412) în stimularea steroidogenezei și că acest efect se realizează prin intermediul activării sistemului intracelular AC—AMPc—FDE (444, 1134—1137, 1516), s-a presupus că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  inhibă steroidogeneza *in vivo* prin interceptarea efectului stimulator al LH asupra AC, cu atât mai mult cu cât Lahav și colab. (1003) au arătat că această prostaglandină inhibă *in vitro*, deci direct, stimularea producției de AMPc induse de LH și că ea deprimă reactivitatea celulelor luteale față de acest hormon hipofizar (52, 631, 755). Inhibiția *in vivo* de către  $\text{PGF}_{2\alpha}$  a AC ovariană activată de LH duce la depleția stocului de AMPc ovarian, ca urmare a activității predominante a FDE, reducând astfel sinteza steroidică ovariană și, implicit, secreția de progesteron. Administrarea de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  împreună cu  $\text{PGE}_2$  are ca rezultat mascarea efectului  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , datorită capacității  $\text{PGE}_2$  de a stimula activitatea AC prin intermediul receptorilor membranici ovarieni specifici, menținând astfel niveluri crescute de AMPc în ovar și o secreție ovariană de progesteron în limite normale. Acest efect de „mascare” a acțiunii  $\text{PGF}_{2\alpha}$  poate fi evidențiat numai pe durata administrării de  $\text{PGE}_2$  (741). Administrarea separată de  $\text{PGE}_2$  are un efect stimulator asupra secreției de progesteron, dar mult mai redus decât efectul stimulator al LH. În acest context, este de notat că în cea de-a 10-a zi a ciclului estral la oaie, când secreția de progesteron este maximă, LH nu-și mai exercită efectul său stimulator (1007) (ceea ce este logic să se întâmple, pentru că nu se poate stimula mai mult un proces secretor care este maxim). Rezultatele unor studii asupra celulelor din stratul granulosa al foliculului ovarian, cultivate *in vitro*, sînt concordante cu această observație (1177). În experiențe pe oaie, s-a constatat, de asemenea, că atunci când  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGE}_2$  sînt administrate simultan,  $\text{PGE}_2$  antagonizează acțiunea luteolitică a  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ceea ce constituie un argument suplimentar în sprijinul opiniei că cea dintîi prostaglandină inițiază luteoliza printr-o acțiune directă asupra celulelor din *corpus luteum*, producînd inhibiția AC, activată specific de LH (631, 740, 755, 1003). Aceste efecte contrare i-au determinat pe Behrman și Anderson (129) să susțină că unele prostaglandine desfășoară o acțiune luteolitică ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ),



în timp ce altele desfășoară o acțiune luteotrofă ( $\text{PGE}_2$ ). Într-adevăr,  $\text{PGE}_2$  mimează acțiunea hormonilor trofici asupra țesutului ovarian la primate și neprimare, așa cum demonstrează stimularea secreției de progesteron de către această prostaglandină în *corpus luteum* uman (1138), bovin (1608), porc (964), de șobolan (1076), de șoricioaică (1245) și de maimuță (320). În ceea ce privește  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , s-a constatat că administrarea ei la oaie în cursul fazei active, secretorii, a ciclului estral produce o dezorganizare celulară (1613, 1687) de același tip ca și aceea caracteristică pentru regresivitatea luteală normală la acest animal (569). La fel, la femela de hamster, la care în mod normal procesul luteolitic evoluează rapid (98),  $\text{PGF}_{2\alpha}$  administrată în zilele 5, 6 și 7 după fecundație are efect abortiv imediat (nivelul plasmatic al progesteronului scade chiar din ziua a 5-a), țesutul luteal prezentând o evidentă dezorganizare în zilele 6 și 7, după care, în zilele 8 și 9, are loc un proces de reorganizare morfologică (marcat și de revenirea nivelului plasmatic al progesteronului la valorile inițiale, deși gestația este întreruptă) (648). Procesul degenerativ care afectează țesutul luteal consecutiv tratamentului cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este similar aceluia observat în cazul luteolizei normale la acest animal la sfârșitul ciclului său estral și este caracterizat, inițial, printr-o acumulare intracelulară de material lipidic, asociată cu reducerea dimensiunilor celulare și a reticulului endoplasmic agranular (neted) și, ulterior, prin apariția în spațiile intercelulare a fibroblaștilor, care produc collagen și substanță matriceală (fig. 50). Celulele luteale își pierd astfel identitatea și sunt încorporate de țesut conjunctiv. Totuși, luteoliza indusă de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la femela de hamster diferă de luteoliza normală prin aceea că infiltrația macrofagică din *corpus luteum* este mai puțin intensă, dar — în schimb — este mai intensă agregarea trombocitară intraluteală (98). Macrofagele, care au fost implicate în luteoliză la unele specii de animale [șobolan (1085), hamster (1028)] nu par a avea un rol clar în acest proces nici chiar în condiții normale, dar se poate afirma — pe baza observațiilor relatate mai sus — că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  acționează ca un factor antileucotaxic în acest caz. Cât despre trombocite, este bine stabilit că ele sunt puternic influențate de prostaglandine (957), dar rolul lor precis în luteoliza indusă de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu poate fi încă explicat [totuși, ele ar putea fi



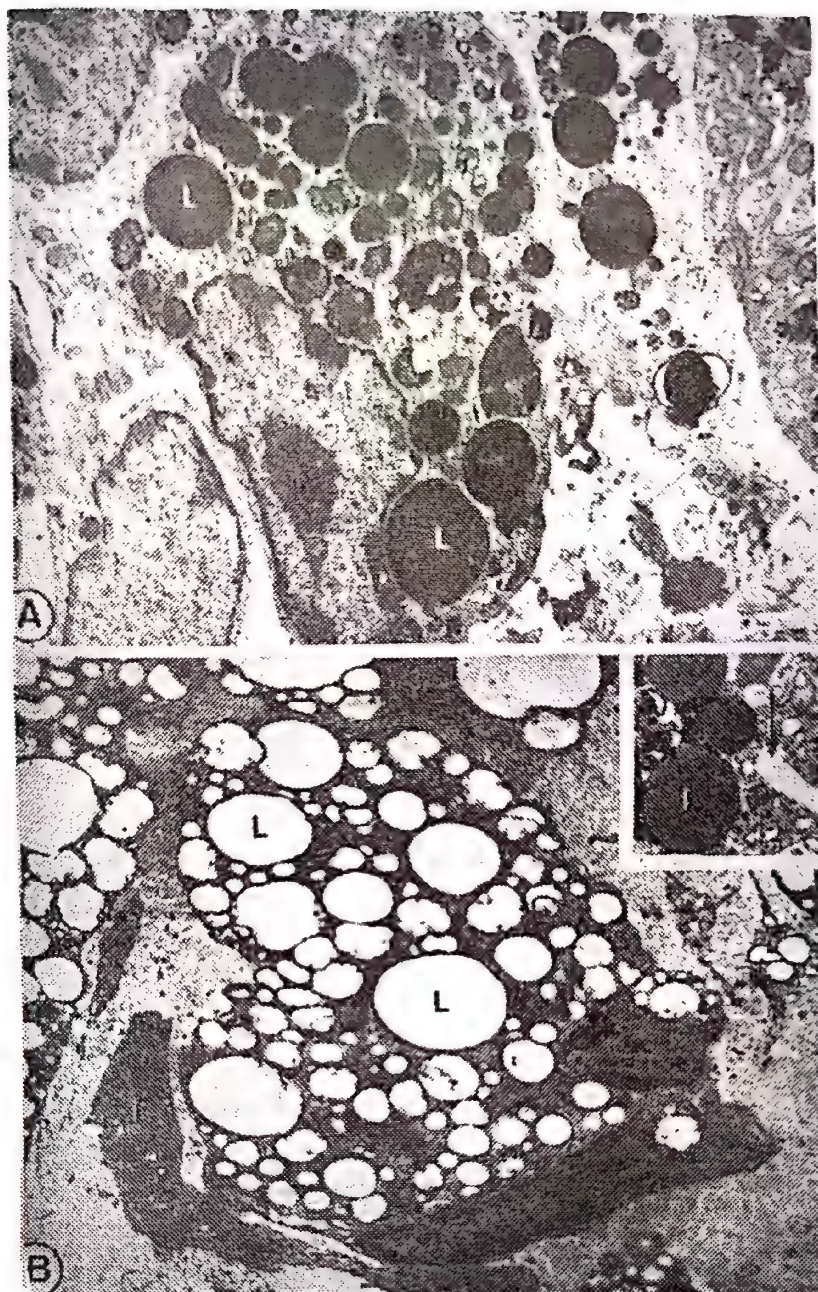


Fig. 50. A. Imagine microscopică electronoptică a unor celule luteale provenind de la o femelă de hamster la trei zile după tratament cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . A se nota acumularea intracelulară de material lipidic (L) (X 5585). B. Celule luteale de la același animal la patru zile după tratament cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . A se nota starea avansată de degenerare a celulelor, care conțin nuclee excentrice și numeroase vezicule cu lipide (L), fibroblastul (F) și materialul matriceal intercelular (X 5585). În cadru: vezicule intracelulare cu material lipidic și imaginea unui cristal intracelular de colesterol (indicat de săgeată (X 17325) [după Bagwell și colab. (98)].

incriminate în dezordinile din microvascularizația luteală pe care le susțin în acest caz Pharriss și colab. (1348—1350, 1352)]. Observații morfologice similare au fost făcu-



te pe ovar de cobăiță (97), iepuroaică (962) și șobolancă (1287), tratate cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Mai mult, același efect poate fi obținut și cu unii analogi ai acestei prostaglandine (250, 1612). Efectul este ilustrat în acest caz de o scurtare dramatică a vieții celulelor luteale, *corpus luteum* fiind invadat de corpusculi autofagocitari (macrofage), în timp ce în celulele luteale are loc o acumulare importantă de material lipidic, proces considerat a avea semnificația unei incapacități a celulelor luteale de a susține secreția de progesteron (568, 569, 1612, 1613). Figura 51 prezintă aceste modificări, induse de un analog al  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , în comparație cu aspectul unei celule luteale corespunzător celei de-a 12-a zi a ciclului estral normal la oaie. Acest aspect morfologic al celulelor luteale se instalează concomitent cu scăderea concentrației plasmatice de progesteron și creșterea concentrațiilor plasmatice de LH și  $17\beta$ -estradiol (5, 310). Mecanismul prin care  $\text{PGF}_{2\alpha}$  deprimă sinteza progesteronului în ovar nu este complet elucidat. După Pharriss și colab. (1348—1350, 1352), efectul vasoconstrictor al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la nivel ovarian este responsabil de efectul său luteolitic. Această prostaglandină, formată în uter la numeroase specii de mamifere, ajunge pe cale directă la ovar, provocând luteoliza printr-o scădere bruscă a debitului sanguin ovarian. Însă, în condiții normale s-a constatat că debitul sanguin ovarian nu este modificat în mod semnificativ în cursul luteolizei (103, 252), deși are loc o redistribuție a debitului capilar ovarian (1177). Antagonismul, prezentat mai înainte, dintre  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în inducerea luteolizei poate fi luat în discuție ca argument în sprijinul acestui punct de vedere, pentru că în timp ce cea dintâi are un efect vasodilatator, cea de-a doua are un efect vasoconstrictor în *corpus luteum* (253, 1260, 1685). Totuși, Bruce și Hillier (252) au demonstrat că inhibiția secreției de progesteron induse de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  se poate produce și fără diminuarea debitului sanguin luteal și, de asemenea, au fost raportate puține date care să demonstreze că ar fi posibil ca leziuni anoxice ovariene să provoace scăderea secreției de progesteron în primele stadii ale regresiei luteale (569, 1718). Behrman și colab. (132, 133) sînt de părere că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  are, dimpotrivă, o acțiune luteolitică directă, dat fiind că prin cateterizarea venei uterine ei n-au putut detecta modificări semnificative de irigație sanguină a ovarului după administrarea acestei prostaglandine, cu toate că



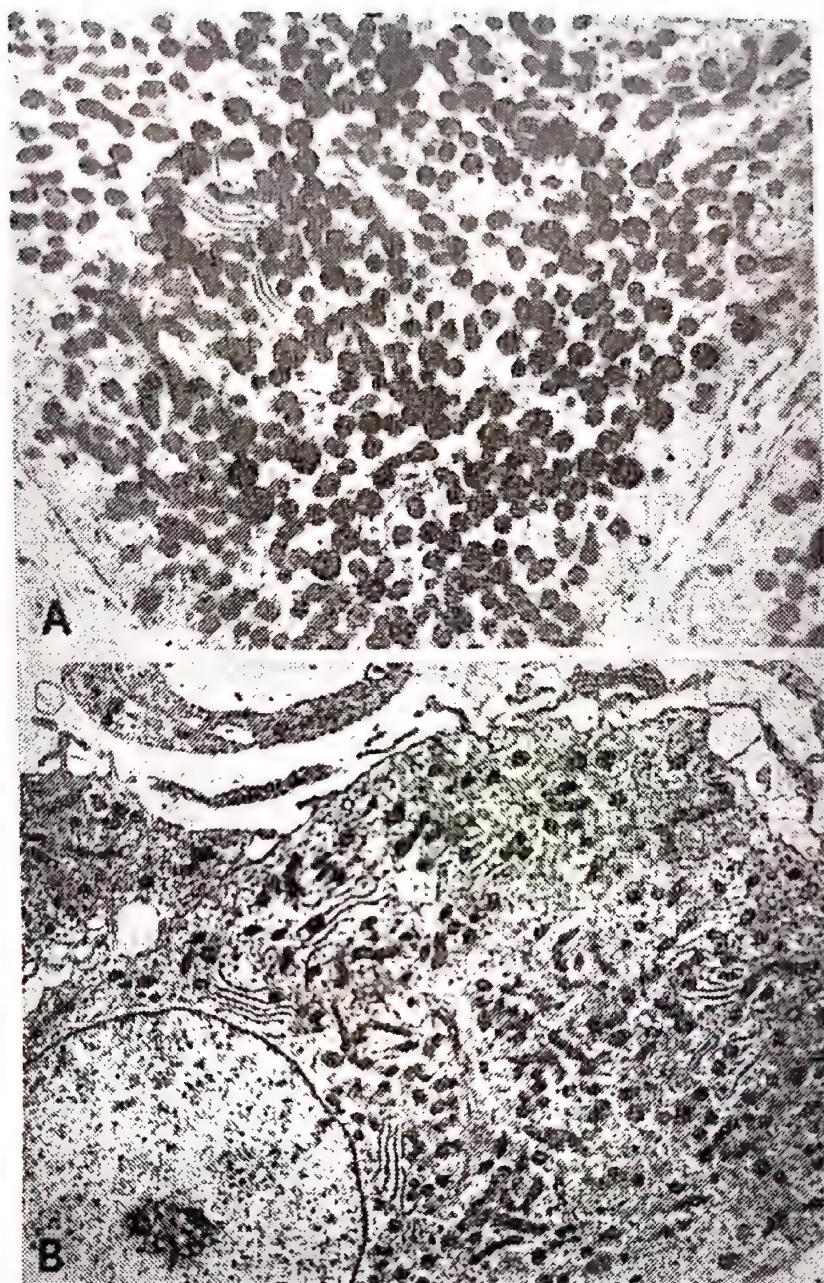


Fig. 51. A. Imagine microscopică electronoptică a unei părți dintr-o celulă luteală de oaie, în cea de-a 12-a zi a ciclului estral, la 48 ore după administrarea în vena uterină ipsilaterală a  $6 \mu\text{g}$  ICI 80 996 (analog al  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) cu o rată de  $1 \mu\text{g}/60 \text{ min}$ . Numeroasele vezicule intens colorate reprezintă vezicule de lipide, absente în mod normal din celulele luteale în acest stadiu al ciclului estral (X 6 500). B. Imagine microscopică electronoptică a unei părți dintr-o celulă luteală de la aceeași oaie, însă din ovarul contralateral (neinfluențat de analogul  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ). Aspectul morfologic este tipic pentru o celulă luteală în cea de-a 12-a zi a ciclului estral (X 6 000) [după Stacy și Gemmell (1612)].

inhibiția secreției de progesteron este totdeauna prezentă în această circumstanță. Acțiunea ar consta în interferența  $\text{PGF}_{2\alpha}$  cu activitatea sintetazei esterului de colesterol,



enzimă care intervine în sinteza progesteronului din  $20\alpha$ ,  $22\beta$ -dihidroxicolesterol *via* pregnenolon (130). Mai mult, experiențe efectuate *in vivo* au arătat, la fel ca și cele efectuate *in vitro*, că prin acțiunea ei luteolitică  $\text{PGF}_{2\alpha}$  antagonizează direct, la nivel de *corpus luteum*, acțiunea gonadotropinei (755, 1607). Acest antagonism pare a se baza pe depresiunea produsă de această prostaglandină a capacității receptorilor luteali de a fixa gonadotropina. În consecință, scăderea relativă a numărului receptorilor luteali pentru LH, prin blocarea lor temporară de către prostaglandine, ar putea fi unul dintre factorii luteolizei fiziologice, pentru că în acest fel acțiunea luteotropă potențială a LH poate fi deprimată (630). În ciuda faptului că Rao (1413, 1414, 1416, 1417) consideră receptorii luteali pentru LH ca fiind strict specifici, nu este exclus ca acești receptori să aibă specificitate „încrucișată” pentru  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , iar depresiunea sensibilității lor față de LH să se producă prin „saturarea” lor cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Această posibilitate este sugerată de observațiile lui Powell și colab. (1388), care au raportat că potența luteolitică a acestei prostaglandine este condiționată de specificitatea fixării ei pe receptorul ovarian. În acest context, este de notat, de asemenea, că  $K_d$  ale fixării ( $^3\text{H}$ )— $\text{PGF}_{2\alpha}$  pe acești receptori ( $10^{-9}$  M— $10^{-8}$  M) sînt impresionant de concordante cu concentrațiile prostaglandinelor din seria F în sângele venei utero-ovariene (probabil, în cea mai mare parte,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ :  $10^{-9}$  M— $10^{-8}$  M), atît la sfîrșitul ciclului estral, cît și în cursul gestației la bovine (504, 1546), circumstanțe în care are loc luteoliza. Studii morfologice ale ovarului provenind de la oi tratate cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  au arătat, printre altele, că în ciuda luteolizei funcționale *corpus luteum* prezintă numai modificări structurale limitate (1718). Această constatare poate fi privită ca o dovadă a faptului că cel puțin primul stadiu al luteolizei induse de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ar putea fi exclusiv de natură biochimică și ar putea fi reprezentat de un mecanism competitiv între  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și LH pentru receptorii luteali specifici acestuia din urmă (110, 1080). Către aceeași concluzie conduc și observații efectuate pe *corpus luteum* de cobăiță (1389).

—La cele mai multe mamifere (inclusiv omul, dar exclusiv primatetele), luteoliza pare a se afla într-o strînsă corelație cu uterul, cel puțin dacă se au în vedere faptul că histerec-tomia inhibă; luteoliza la unele dintre aceste animale



(1325), faptul că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este produsă în uter, în cantități însemnate la toate aceste animale, și faptul că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  exogenă poate induce luteoliza la aceste animale (740). La unele dintre speciile de mamifere (aparținând rozătoarelor, porcinelor, ovinelor și bovinelor), s-a constatat că și *corpus luteum* sintetizează cantități importante de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (429, 740), al cărei rol nu este încă elucidat. La primate s-a sugerat că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  de proveniență ovariană poate fi responsabilă de luteoliza fiziologică, sugestie întemeiată pe constatarea că la această clasă de mamifere *corpora lutea* conțin cantități considerabile, mult mai mari decât la alte mamifere, de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGE}_2$  (304). Însă, la primate, tentativele de a induce luteoliza cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  exogenă au eșuat și, de asemenea, la scroafă *corpus luteum* s-a dovedit a fi foarte rezistent la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  exogenă, deși există suficiente date care permit să se considere că la aceasta din urmă ciclicitatea estrală este controlată de uter (59, 331, 1325).

La femeie, nu a fost evidențiată pînă acum o acțiune luteolitică certă după administrare intravenoasă de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , în faza luteală, intermediară, a ciclului estral normal (380, 842, 859, 1051, 1351, 1817), cu toate că în unele cazuri a fost observată o anumită reducere a secreției de progesteron, dar numai în condiția administrării unor doze mari de prostaglandină pe o perioadă relativ lungă (760, 1046). Totuși, în culturi de celule din stratul granulos al foliculului ovarian, activ sau inactiv, de femeie,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  s-a dovedit a inhiba producția de progesteron (739, 740, 1177). Cînd  $\text{PGF}_{2\alpha}$  se adaugă într-o astfel de cultură celulară de la început, ea blochează efectul LH în combinație cu FSH asupra acestor celule în toate stadiile lor de dezvoltare. Dimpotrivă, dacă aceste celule sînt expuse în prealabil (timp de 6 zile) la acțiunea combinată a LH și FSH în concentrații mari,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este de 200 ori mai puțin activă (efectul LH și FSH este blocat abia la concentrația de  $\text{PGF}_2$  de 10  $\mu\text{g/ml}$ , în loc de 50  $\text{ng/ml}$ ). Adăosul de  $\text{PGE}_2$  la mediul de cultură a celulelor din stratul granulos al foliculului ovarian uman stimulează secreția de progesteron, efectul ei stimulant fiind mult mai puternic decât acela al FSH și LH combinați, atunci cînd aceste celule provin dintr-un folicul ovarian activ. Dacă  $\text{PGE}_2$  este adăugată unei culturi de celule provenind dintr-un folicul ovarian inactiv, ea nu este mai activă decât sînt FSH și LH împreună, ceea ce demonstrează încă odată că aceste



celule au un potențial biosintetic diferit, în funcție de constituția hormonală a mediului folicular (1178).  $\text{PGE}_2$  și acești doi hormoni hipofizari nu sînt însă sinergici. Așadar, niveluri foarte săzute de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGE}_2$  (1–50 ng/ml) sînt capabile să provoace modificări dramatice ale producției de progesteron *in vitro* în foliculul ovarian uman. Concentrații similare  $\text{PGF}_{2\alpha}$  au fost detectate în sîngele venei uteroovarience la oaie în cursul regresiei luteale (383) și în *corpus luteum* de femeie în aceeași condiție (1177). De aceea, Henderson (739) consideră că ineficacitatea relativă a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  exogene, în doze mici sau moderate, de a provoca luteoliza *in vivo* la femeie se datorește imposibilității ei de a ajunge la ovar, pe cale arterială, în cantități adecvate, ea fiind metabolizată rapid de către țesuturile pulmonar și hepatic (600, 1375). O altă eventualitate ar fi aceea că, în cursul existenței sale, *corpus luteum* uman se află într-o relativă stare refractară față de acțiunea luteolitică a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (1177). La maimuțe, se obține totuși o depresiune a secreției de progesteron cu doze moderate de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , dar numai dacă ea este administrată în perioada tardivă a ciclului estral (92, 949). Se presupune că după ovulație se instalează o fază refractară temporară, variabilă cu specia animală, față de acțiunea luteolitică a  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , dar nu se cunosc factorii cauzali ai acestei stări. Aplicată intravaginal sau intraovarian,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu provoacă luteoliză nici în faza inițială, nici în cea intermediară și nici în cea tardivă a ciclului estral (85), ci dimpotrivă în unele cazuri se poate înregistra o prelungire a acestui ciclu, ca și o creștere a secreției de progesteron. Măsurători ale nivelului seric de prostaglandine după administrare de prostaglandine exogene au arătat că secreția de progesteron este condiționată de nivelul seric al acestora: nivelurile lor joase în serul sanguin duc la o stimulare a secreției de progesteron, în timp ce nivelurile lor crescute deprimă secreția acestuia (1080). Acțiunile colaterale, secundare, ale nivelurilor serice înalte de prostaglandine sînt prea severe la femeie, pentru a permite să se ia în considerare o eventuală funcție fiziologică a acestor niveluri, singurele în stare să provoace luteoliza în acest caz. Nici chiar după introducerea intrauterină a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în doze mari la femeie, luteoliza nu poate fi influențată totdeauna (1104) și ea nu poate fi influențată nici dacă această prostaglandină



este injectată în doze mari în stroma ovariană (965). Administrată însă direct în *corpus luteum*,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în doze similare s-a dovedit a induce luteoliza, scăderea producției ovariene de progesteron și sîngerarea mucoasei uterine. Trebuie însă subliniat că acest efect poate fi obținut cu doze foarte mari (500—1000  $\mu\text{g}$ ) și că în doză de 100  $\mu\text{g}$ , chiar injectarea ei în *corpus luteum* rămîne fără efect (965). Prin urmare, pe baza cunoștințelor actuale, nu i se poate atribui  $\text{PGF}_{2\alpha}$  miometrială și endometrială un rol fiziologic în procesul de luteoliză la femeie, ceea ce permite să se presupună că după histerectomie totală ciclul ovarian continuă să se desfășoare (385). Mai eficienți decît  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ca agenți luteolitici, au fost semnalati a fi unii 16-ariloxi-derivați ai ei, care nu prezintă însă o activitate corespunzătoare asupra mușchiului neted uterin (1051 186) și, în consecință, dozele luteolitice de astfel de derivați nu provoacă efectele secundare, indezirabile, ale  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (435). Nu se știe însă dacă efectul lor se datorește unei potențe luteolitice intrinsece sau unei metabolizări mai lente la nivelul țesuturilor, ceea ce ar permite realizarea unor concentrații sanguine mai mari, efective, la nivel ovarian (739). În culturi de celule din stratul granulos folicular din ovarul uman (739) sau porcine (86), acești derivați inhibă atât secreția bazală de progesteron, cît și secreția de progesteron stimulată de LH și FSH (739). Cu toate că există unele diferențe în mecanismele de control ale funcției celulelor luteale porcine și umane, este posibil ca biochimia celulelor secretoare de progesteron să fie similară. Prin urmare, capacitatea 16-ariloxi-derivaților  $\text{PGF}_{2\alpha}$  de a inhiba producția de progesteron în culturi de celule foliculare ovariene ar putea constitui o indicație corespunzătoare asupra potențialului lor funcțional *in vivo*, considerînd că acești compuși pot să ajungă în cantități suficiente la receptorii membranici pentru  $\text{PGF}_{2\alpha}$  din *corpus luteum* și să interacționeze cu ei (694, 1387, 1412). Administrarea intrauterină a acestor derivați face să apară menstruația la femei cu sarcină în primul stadiu, dar — la fel ca și în cazul  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  — acest efect pare a depinde mai curînd de proprietățile lor vasoconstrictoare și de contracția uterină pe care ei o induc (evident mai slabe decît acelea induse de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGE}_2$ ) (362) decît de acțiunea lor asupra celulelor luteale.

## Menstruația

Cu toate că numeroși cercetători (283, 1093, 1162, 1839) susțin punctul de vedere potrivit căruia  $\text{PGF}_{2\alpha}$  eliberată în mod normal din uter la sfârșitul ciclului estral poate fi factorul responsabil pentru inducerea regresiei luteale, prostaglandinele uterine nu par a juca un rol luteolitic (cel puțin un rol demonstrat fără echivoc și cel puțin la femeie și unele primare). Totuși, este interesant de reamintit că atât miometrul, cât și endometrul produc  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în cantități considerabile. Nivelurile lor în aceste țesuturi sînt scăzute la începutul fazei proliferative a endometrului și ating maximum abia puțin înaintea declanșării menstruației. Acest comportament este evident, în special, în cazul  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (447, 1561). Potrivit unor observații efectuate pe maimuță, producția uterină de prostaglandine poate fi stimulată prin administrare de hormon estrogen (430). Cînd nivelurile de hormon estrogen și progesteron sînt corelate cu nivelurile prostaglandinelor din seria F, devin evidente anumite tendințe în relațiile dintre acești compuși. Astfel, cea mai scăzută concentrație de estradiol se observă în cursul menstruației, perioadă în care concentrația de progesteron este relativ mare, iar cea de prostaglandine din seria F este mică. Apoi, concentrația progesteronului începe să scadă, iar aceea a estradiolului începe să crească. Este posibil ca în această fază a ciclului estral  $\text{PGE}_2$  și progesteronul să acționeze sinergic asupra prostaglandinelor din seria F, dat fiind că, deși nivelul progesteronului este în declin, el este încă suficient de mare și are, probabil, un efect important, din moment ce se menține ridicat timp de mai multe zile (1509). Cînd nivelul  $\text{PGE}_2$  atinge apogeul, nivelul prostaglandinelor din seria F este încă înalt. Totuși, cînd nivelul  $\text{PGE}_2$  scade, iar nivelul progesteronului este la apogeu, nivelul prostaglandinelor din seria F prezintă o scădere importantă. Astfel, în corelarea modificărilor secreției uterine (și, probabil, ovariene) de prostaglandine cu modificările secreției ovariene de hormoni steroizi, durata efectelor pare a fi cel puțin la fel de importantă ca și prezența altor hormoni. Cu alte cuvinte, deși progesteronul și estradiolul pot să stimuleze, fiecare în parte, producția de prostaglandine din uter la femele normale și femele ovariectomizate (285, 1094), combinația dintre acești doi



hormoni este mult mai eficientă (1509). În prezent, se consideră că prostaglandinele endometriale pot declanșa menstruația printr-o acțiune directă, cu atât mai mult cu cât au fost descriși în miometru receptori specifici pentru prostaglandine la femei, precum și la femele din numeroase specii de mamifere (1785). Capacitatea acestora de a fixa prostaglandinele pare a fi dependentă de concentrațiile steroizilor ovarieni în miometru; hormonul estrogen diminuează capacitatea lor de fixare a prostaglandinelor, în timp ce progesteronul o amplifică. Despre răspunsul uterului negestant de femeie la introducerea de prostaglandine în cavitatea uterină există numeroase relatări (1080, 1142, 1699). În general, capacitatea miometrului de a fi stimulat de prostaglandine este dependentă de ciclul estral, el prezentând un minim de reactivitate în momentul ovulației (și, mai mult, modificându-și chiar tipul de răspuns în anumite momente ale acestuia). De exemplu, s-a constatat că în cursul ovulației,  $\text{PGE}_2$  poate să producă relaxarea și nu contracția uterină (1080). Cu toate că determinări ale concentrațiilor de prostaglandine, în special  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , efectuate în plasma sanguină (1535, 1826), lichidul menstrual și endometru (447, 661, 1365), nu au evidențiat diferențe semnificative între femei cu ciclu menstrual normal și femei dismenoreice, se crede că dismenoreea consecutivă unei producții crescute de progesteron se poate asocia cu o producție mărită de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în miometru (1365). În aceste cazuri,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pare a participa, cu rol cauzal, la producerea tulburărilor dismenoreice care constituie tabloul clinic, fapt demonstrat într-o anumită măsură de amendarea acestora prin tratament cu inhibitori ai sintezei prostaglandinelor (1526).

### *Fecundația*

Deși în lichidul spermatic al bărbaților sterili s-au găsit cantități foarte reduse de prostaglandine (274), nu se poate preciza încă dacă ele joacă sau nu un rol esențial în fertilitatea masculină. Este însă de presupus că prostaglandinele joacă, totuși, un astfel de rol, de vreme ce lichidul seminal constituie una dintre sursele cele mai bogate de prostaglandine din organismul bărbatului și organisme masculine din numeroase alte specii de mamifere (161). Până

astăzi, nu a fost posibil să se demonstreze că prostaglandinele au acțiune semnificativă asupra mobilității și duratei de viață a spermatozoizilor. Este posibil ca acțiunea lor asupra acestora să înceapă a se desfășura abia după pătrunderea spermei în vagin, și anume ca această acțiune să se exercite asupra capacității lor de a fecunda ovulul. În acest caz, efectul prostaglandinelor s-ar adăuga efectelor cu caracter local ale altor hormoni tisulari, ale căror acțiuni ele le-ar putea prelungi (1080). Această acțiune ar putea avea la bază efectul prostaglandinelor asupra activității contractile a miometrului și facilitarea penetrației spermatozoizilor prin dopul mucos al *cervix*-ului uterin. Experiențe *in vitro* au arătat că sub acțiunea  $\text{PGF}_{2\alpha}$  are loc o creștere a penetrației spermatozoizilor în mucusul secreției cervicale uterine (498). Mai mult, în secreția mucoasă cervicală au fost descoperite prostaglandine (1561), dar rămîne să fie stabilit dacă prostaglandinele din lichidul seminal joacă un rol determinant în traversarea dopului mucos cervical de către spermatozoizi (1080). Așa cum s-a menționat, nu numai  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , ci și  $\text{PGE}_2$  au, în momentul ovulației, o acțiune deosebită asupra uterului, provocînd o stare de relaxare a miometrului (1142, 1699), ceea ce ar putea favoriza migrația spermatozoizilor în acest moment.

Un alt factor important în fecundație este transportul intratubar al ovulului. Se știe că prostaglandinele pot influența motilitatea salpingelor (823), dar nu este stabilit încă dacă prostaglandinele din lichidul seminal au sau nu vreo contribuție la acest proces. Faptul care împinge în echivoc, în cea mai mare măsură, această problemă este constatarea că la femeie există o însemnată producție tubară de prostaglandine. Astfel, s-a observat că în porțiunea salpingeană istmică se sintetizează, mai ales,  $\text{PGE}_2$ , pe cînd în porțiunea salpingeană ampulară se sintetizează, mai ales,  $\text{PGE}_1$  (1281, 1745). Sinteza tubară de prostaglandine pare a fi dependentă de nivelul hormonilor steroizi ovarieni, această presupunere derivînd din constatarea că la femei, imediat după naștere și imediat după menstruație, nu mai pot fi evidențiate prostaglandine în salpinge (1281, 1745). Acest fapt trebuie să fie corelat cu observația lui Coutinho și Maia (381), conform căreia  $\text{PGF}_{2\alpha}$  stimulează motilitatea salpingeană, în timp ce  $\text{PGE}_2$  o inhibă. După ce fecundația a avut loc, se instalează o stare de relativă liniște în regiunea tubară ampulară,



pe cînd istmul salpingean se contractă și rămîne contractat (1530), realizîndu-se astfel o retenție tubară a oului pentru un anumit timp. Prostaglandinele sînt incriminate în acest proces (1080). Pentru a facilita înțelegerea acestei implicații a prostaglandinelor, este interesant de semnalat că ele nu influențează în mod similar diversele elemente musculare constitutive din diversele regiuni ale aparatului genital feminin și că acțiunea lor asupra acestor elemente este mult mai complexă decît se consideră a fi în general. De exemplu, experiențe *in vitro* efectuate pe diverse preparate musculare din oviduct de găină au arătat că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  induce contractia mușchiului longitudinal din vagin și istmul uterin, dar nu și a aceluia provenind din *infundibulum*,  $\text{PGE}_2$  produce contractia mușchiului uterin longitudinal și circular, relaxarea mușchiului vaginal longitudinal și circular și contractia mușchiului circular istmic și infundibular (mușchiul longitudinal istmic și cel longitudinal infundibular nefiind influențați). Răspunsurile acestor mușchi la acțiunea  $\text{PGE}_2$  sînt condiționate de concentrația ei: mușchiul uterin circular răspunde prin contracție la concentrații mici (6–20 ng/ml) și prin relaxare la concentrații mari (100–600 ng/ml) (1802, 1803). Aceste răspunsuri diferențiate ale musculaturii aparatului genital feminin la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGE}_2$  pot să explice diferențele dintre specii în transportul ovulului fecundat sub acțiunea prostaglandinelor. De exemplu, s-a constatat că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu influențează transportul și implantarea ovulului fecundat la șobolancă și femela de hamster (939, 1001), dar accelerează transportul acestuia la iepuroaică (316). Nutting și Cummarata (1272) au observat, totuși, că un amestec de prostaglandine administrat la șobolance în primele 7 zile de gestație inhibă implantarea oului, iar Gutknecht și colab. (646) au constatat, de asemenea, că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  afectează gestația la șobolance în primele ei zile, fapt atribuit luteolizei și depresiunii secreției de progesteron în ovar cu scăderea consecutivă a nivelului lui în sângele periferic [induse pe cale directă sau pe cale mediată, hipofizară (998)], precum și exagerării activității contractile a uterului și/sau salpingelor (217, 316, 394, 939, 1375). Aceste observații stau la baza indicației de utilizare a prostaglandinelor ca agenți contraceptivi (794, 950, 1609) și nu sînt puțini aceia care văd în prostaglandine mijlocul cel mai eficace pentru controlul populațiilor în viitor.

În ceea ce privește efectul direct al prostaglandinelor asupra embrionului în faza premergătoare implantării, el pare a ieși din discuție ca mecanism al acțiunii contraceptive a prostaglandinelor. Embrioni de șoarece în această fază, cultivați *in vitro* în prezența  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (în concentrație de 5 ng—100  $\mu\text{g/ml}$ ), s-au dovedit a se dezvolta normal de la stadiile de 2 celule, 4 celule, 8 celule sau morulă la stadiul de blastocist. În acest stadiu, transferați din cultură în uterul unor femele în stare de pseudogestație, acești embrioni continuă să se dezvolte normal, ceea ce demonstrează că, cel puțin pînă la stadiul de blastocist,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu produce efecte teratogene (939).

### Gestația

Rolul prostaglandinelor în gestație este de o complexitate ale cărei limite nu sînt în prezent nici măcar conturate în principiu. De aceea, o sistematizare a cunoștințelor actuale în această problemă este, practic, imposibilă.

În sarcinile foarte recente, una dintre problemele cele mai mult dezbătute este aceea a influențării de către prostaglandine a efectului sarcinii asupra procesului luteolitic, el însuși un proces definit în mod confuz. Moor și Rowson (1215, 1216, 1462), de exemplu, au constatat că, pentru ca sarcina să evolueze și *corpus luteum* să se mențină, embrionul de oaie trebuie să se afle în uter în ziua a 12-a sau, cel mai tîrziu, în ziua a 13-a după fecundație și sînt de părere că această „evoluție luteotrofică” este rezultatul interferenței unuia sau mai multor factori cu eliberarea luteolizinei. În ceea ce privește concentrațiile de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în sîngele venos uteroovarian în cursul gestației la oaie, datele de pînă acum sînt contradictorii. Unii cercetători (1248, 1346, 1347) nu au găsit diferențe semnificative ale concentrațiilor ei în sîngele venos uterin între oile negestante și oile gestante în zilele 13—15 postestrale. Totuși, au fost semnalate și variații ale concentrației acestei prostaglandine în sîngele venos uterin în același interval de timp (197, 1684), care permit să se presupună că prezența unui embrion de oaie în cavitatea uterină suprimă eliberarea de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  din uter începînd din cea de-a 12—13-a zi postestrală (1345). Pe de altă parte, s-a observat că la





oaia în gestație *corpus luteum* este refractar la acțiunea prostaglandinelor exogene (825) și că sângele venos (efluent) al unui corn uterin gestant la același animal are efect luteotrofic la *corpus luteum* ipsilateral (1126). Aceste observații permit să se tragă concluzia că embrionul poate avea un rol dublu în menținerea unui *corpus luteum* integru: pe de o parte, el inhibă luteolizina, iar pe de altă parte el elaborează un principiu luteotrofic (1345). Acest principiu activ secretat de embrion nu este cunoscut și, de asemenea, rămîne a fi elucidat modul lui de acțiune. La șobolancă, Tuchmann-Duplessis și Mercier-Parot (1707) au obținut un efect abortiv cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în doze de 5–7,5 mg, dar chiar și cu aceste doze foarte mari un procent însemnat (10–15%) de animale nu avortează. Așa cum sugerează rezultatele a numeroase cercetări experimentale (113, 133, 647, 999, 1287), dintre toate posibilitățile patogenice ridicate de acest efect (modificări vasculare la locul de implantare, modificări circulatorii ovariene, efect ocitocic, dezechilibru al funcției gonadotrope, efect luteolitic), ultima posibilitate, adică efectul luteolitic, pare a avea la șobolancă, la fel ca și la femeie, ponderea cea mai mare în provocarea avortului.

Studii clinice ale lui Csapo și colab. (391), efectuate la femeii cu sarcină în primul trimestru cu scopul de a lămuri mecanismul prin care prostaglandinele provoacă avortul, conduc către o concluzie similară. Ei au arătat că uterul uman în prima fază a gestației nu este un organ muscular „inert”, dar este refractar la acțiunea unor agenți stimulanți [de exemplu, oxitocină (250 mU) sau  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (100  $\mu\text{g}$ ), în doză unică intravenoasă]. Această stare refractară este însă „convertibilă” într-o stare de „reactivitate” și acest lucru a fost obținut prin lutectomie, care realizează o privațiune de progesteron endogen și modifică astfel raportul prostaglandine/progesteron din miometru. [Este de reamintit că progesteronul suprimă activitatea și reactivitatea miometrului în cursul gestației.] Conversiunea reacțională a uterului gestant are loc atunci cînd nivelul progesteronului scade la aproximativ 2 ng/ml (341). Mecanismul acțiunii abortive a prostaglandinelor poate fi explicat prin modificarea acestui raport în același sens în care îl modifică și lutectomia. Prostaglandinele sînt însă considerate a fi mult mai active decît lutectomia în producerea conversiunii reacționale a uterului, pentru



că, în timp ce lutectomia afectează doar steroidogeneza luteală, prostaglandinele suprimă deopotrivă funcția endocrină a placentei și funcția endocrină a celulelor luteale prin provocarea unei ischemii uteroovariene, care reduce suportul endocrin fetoplacentar și, în același timp, reduce suportul luteotrofic al celulelor luteale reprezentat de activitatea embrionară (393, 419). Investigații efectuate asupra unora dintre *marker*-ii biochimici ai funcției luteale, și anume dehidrogenaza  $\Delta^5$ - $3\beta$ -hidroxisteroidică și dehidrogenaza  $20\alpha$ -hidroxisteroidică, prezente la diverse specii de mamifere [șobolan (1005, 1396, 1825), hamster (212), iepure (1648, 1650, 1825), oaie (426), vacă (243) și om (1649)], la care nivelul activității lor exprimă foarte corect variațiile steroidogenezei ovariene, au arătat că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  stimulează de peste 100 ori activitatea dehidrogenazei  $20\alpha$ -hidroxisteroidice în *corpora lutea* ale șobolancelor gestante (1651). Această enzimă este responsabilă de conversiunea progesteronului într-un derivat  $20\alpha$ -hidroxilat, și anume  $20\alpha$ -hidroxipregn-4-en-3-on, care este un steroid progestațional aproape inert sau, mai corect, cu o foarte slabă activitate biologică (1824). Astfel se explică faptul că după administrare intramusculară de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la șobolance gestante are loc o scădere masivă a conținutului de progesteron al ovarului (1353) și al plasmei sanguine periferice (1651). La șobolance tratate cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în zilele 8 și 9 ale gestației, ovoimplantul este resorbit în ziua a 10-a, fapt pe care îl previne administrarea de progesteron, dar nu-l previne administrarea de hormon estrogen. Progesteronul exogen protejează șobolancele gestante față de acțiunea abortivă a  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , dar în ciuda menținerii sarcinii dehidrogenaza  $20\alpha$ -hidroxisteroidică apare în *corpus luteum*, marcând luteoliza. Efectul  $\text{PGF}_{2\alpha}$  asupra acestei dehidrogenaze poate fi inhibat prin administrare concomitentă de actinomicină D și puromicină.  $\text{PGE}_2$  este mai puțin eficace decât  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în influențarea activității dehidrogenazei  $20\alpha$ -hidroxisteroidice, iar  $\text{PGE}_1$  nu are un efect asupra ei.

Aceste observații sînt concordante cu observații prezentate anterior în a arăta că întreruperea sarcinii de către  $\text{PGF}_{2\alpha}$  se datorește insuficienței luteinice, care este, cel puțin parțial, rezultatul catabolismului luteinic crescut al progesteronului. Mai mult, trebuie notat că stimularea activității enzimei responsabile de acest proces catabolic nu pare a fi consecința degenerării implantului embrionar.





În acest context, trebuie menționat, de asemenea, că prolactina inhibă activitatea dehidrogenazei  $20\alpha$ -hidroxisteroidice în *corpus luteum* de șobolancă, în timp ce LH și coriogonadotrofina o stimulează (82, 986, 1005, 1651, 1825). Dacă  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ar acționa asupra acestei dehidrogenaze prin intermediul acestor hormoni hipofizari (adică prin inhibiția secreției și acțiunii prolactinei și, respectiv, prin stimularea secreției și acțiunii LH), ar însemna ca  $\text{PGF}_{2\alpha}$  să nu aibă nici un efect asupra ei la animalele hipofizectomizate, ceea ce nu se întâmplă. Când se administrează LH sau coriogonadotrofină timp de două zile consecutive în prima perioadă de gestație la șobolance, nu se produce degenerarea implantului embrionar, iar activitatea dehidrogenazei  $20\alpha$ -hidroxisteroidice în *corpus luteum* nu este influențată. Doze similare ale acestor hormoni previn efectele  $\text{PGF}_{2\alpha}$  asupra gestației în această perioadă. Aceste observații contravin unei ipoteze mai vechi a lui Labhsetwar (998), care susține că acțiunea prostaglandinelor asupra activității metabolice luteale se realizează prin intermediul stimulării secreției de LH. Este mai verosimil însă ca  $\text{PGF}_{2\alpha}$  să acționeze asupra dehidrogenazei  $20\alpha$ -hidroxisteroidice prin intermediul inhibiției secreției și acțiunii prolactinei, așa cum sugerează constatarea că preparate de prolactină (având o contaminare minimă cu LH) permit menținerea sarcinii și inhibă activarea acestei dehidrogenaze la șobolance în gestație incipientă tratate cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (1651). Această constatare se conjugă foarte bine cu observația potrivit căreia  $\text{PGF}_{2\alpha}$  antagonizează acțiunea prolactinei asupra enzimelor responsabile de sinteza și hidroliza colesterolului esterificat din *corpus luteum* (130). Capacitatea LH și a coriogonadotrofinei de a bloca activarea dehidrogenazei  $20\alpha$ -hidroxisteroidice în *corpora lutea* la șobolance tratate cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în zilele 8 și 9 ale gestației (1651) sugerează, într-adevăr, că această prostaglandină inhibă acțiunea LH, dar experiențe în care s-a folosit un antiser specific anti-LH au arătat că la șobolancele gestante dehidrogenaza  $20\alpha$ -hidroxisteroidică din *corpora lutea* nu este activată prin administrarea acestui ser, dacă gestația este protejată prin agenți progestaționali exogeni (1086), ceea ce înseamnă că LH nu are efect inhibitor asupra acestei enzime. Dat fiind că dehidrogenaza  $20\alpha$ -hidroxisteroidică este prezentă în *corpora lutea* la șobolance tratate cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în asociație cu progesteron, se poate spune, prin analogie, că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu



interferează nici secreția și nici acțiunea LH. Acesta din urmă, precum și coriogonadotrofina, poate bloca acțiunea  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în cursul gestației incipiente prin intermediul stimulării sintezei și eliberării ovariene a unor prostaglandine cu o potență luteolitică mai mică (de exemplu,  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$ ), care ar putea intra în competiție cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  exogenă, deprimându-i efectele pe această cale (322, 984). Eliberarea de prostaglandine endogene sub acțiunea LH și coriogonadotrofinei poate să explice, de asemenea, efectul stimulator al acestor hormoni hipofizari glicoproteici asupra dehidrogenazei  $20\alpha$ -hidroxisteroidice. Alternativa acestei interrelații este aceea că LH și coriogonadotrofina exogene pot amplifica, într-o anumită măsură, acțiunea luteotrofică a prolactinei endogene (1651). Odată cu înaintarea gestației în timp, *corpus luteum* de șobolancă devine mai sensibil de a fi influențat de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , așa cum demonstrează faptul că gonadotrofinele exogene nu mai sînt capabile să producă reversiunea efectelor acestei prostaglandine, atunci cînd ea este administrată în zilele 14 și 15 ale gestației. Mai mult, *corpus luteum* la șobolanca gestantă s-a dovedit a fi mai sensibil în această perioadă la acțiunea coriogonadotrofinei. Șobolance tratate cu acest hormon în zilele 14 și 15 de gestație prezintă o reducere a dimensiunilor și greutateii structurilor luteale (spre deosebire de ceea ce se întîmplă la șobolancele gestante cărora li se administrează acest hormon în zilele 8 și 9) și, de asemenea, prezintă un nivel de activitate a dehidrogenazei  $20\alpha$ -hidroxisteroidice mai mare decît acela evidențiat în cursul tratamentului cu coriogonadotrofină la șobolance în gestație mai puțin avansată (1651).

Rolul prostaglandinelor endogene, fie de origine uterină, fie de origine ovariană, în activarea dehidrogenazei  $20\alpha$ -hidroxisteroidice în *corpus luteum* la animale în gestație la termen este relevat și de rezultatele unor experiențe în care s-au folosit IM și AAS. Administrarea de IM la șobolance în gestație foarte avansată produce întîrzierea parturii (15, 323) și blochează parțial creșterea activității acestei enzime. Deoarece s-a constatat că nivelul activității dehidrogenazei  $20\alpha$ -hidroxisteroidice în *corpus luteum* este ridicat la șobolance hipofizectomizate, se pare că secreția de hormoni hipofizari nu constituie un factor major în activarea ei în cursul gestației imediat înainte de termen (1651, 1825) și, de asemenea, nu este de așteptat



ca IM să blocheze, prin intermediul acțiunilor sale asupra hipotalamusului și/sau hipofizei, activarea ei în ultima perioadă a gestației. La șobolance în gestație la termen, nivelul progesteronului sanguin scade considerabil, pentru a permite desfășurarea parturii și inițierea lactației. Totuși, scăderea precipitată a nivelului progesteronului sanguin în gestația la termen are loc concomitent cu creșterea concentrațiilor plasmatice de LH și prolactină (117, 1219), care sînt indispensabile parturii, ovulației *postpartum* și lactației. Dat fiind că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  are puternice acțiuni anti-gonadotrofinice la șobolancă (130, 261, 1651), prezența prostaglandinelor endogene în concentrații ridicate în cursul gestației apropiate de termen poate permite creșterea nivelurilor de LH și prolactină fără a stimula *corpus luteum* de sarcină.

Pe de altă parte, s-a constatat că IM produce mortalitate și resorbție fetală în procente foarte mari la femele de șoarece în primele zile de gestație. Efectul maxim se obține cu o doză de aproximativ 200  $\mu\text{g}/\text{zi}$  în cea de-a doua zi de gestație, cînd toate ovulele fecundate se află încă în salpinge (1022). Dacă IM este administrat la aceste animale în zilele 3 și 4 de gestație, efectul lui se produce numai la 80% și, respectiv, 13,6% dintre ele (în loc de 100%, cum se întîmplă cînd este administrat în ziua a doua), ceea ce înseamnă că IM poate afecta transportul intratubar al ovulului fecundat. Această observație este mai bine înțeleasă dacă se corelează cu constatarea că o singură injecție subcutanată de IM (200  $\mu\text{g}$ ) la femele de șoarece provoacă scăderea conținutului uterin de prostaglandine din seriile E și F pentru o durată de 24–48 ore și cu constatarea că progesteronul,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  pot preveni perturbația gestației induse de IM, efectele optime obținîndu-se cu 0,75–1,00 mg/zi pentru progesteron și 50  $\mu\text{g}/\text{zi}$  pentru prostaglandine (separat sau însumat) (1022).

Este interesant de semnalat că a fost observată prelungirea gestației și la femei cu sarcină avansată supuse unui tratament cu AAS pentru fenomene patologice artritice (782). Este posibil ca prelungirea gestației printr-un astfel de tratament să aibă și un punct de plecare mai precoce, și anume chiar în perioada preimplantării embrionare, pentru că la șobolance gestante cărora li se administrează *per os* salicilat de sodiu se poate observa, de regulă, că desfășurarea reacției celulare deciduale este mult redusă în



ziua a 7-a de gestație (ziua 0 fiind ziua introducerii spermei în vagin) (781). [În acest context, trebuie menționată o analogie interesantă, făcută de Horan (782), care, plecând de la observația că creșterea permeabilității capilare la albastru Evans, caracteristică primelor ore după implantarea oului (1395), este suprimată de salicilatul de sodiu (781), consideră că reacția celulară deciduală față de blastocistul „invadant” seamănă foarte bine cu o reacție inflamatorie acută care se poate produce în orice altă parte a organismului.]

### *Placenta*

Un capitol interesant al dezvoltării embrionare și fetale este constituit de participarea prostaglandinelor la procesele placentare. În acest sens, trebuie menționate, în primul rând, cercetările lui Elzayat și Stylos (489) privind efectele anticorpilor circulanți antiprostaglandinici asupra reproducerii la iepure cu referire specială la dezvoltarea placentei în această circumstanță. Aceste cercetări au arătat că anticorpii circulanți antiprostaglandinici nu au nici o acțiune asupra ovogenezei, fecundației și implantării oului (termenul de nidație are, sub aspect biologic, o semnificație mai puțin adecvată procesului pe care ar vrea să-l desemneze, pentru că, sub acest aspect, embrionul și, respectiv, fătul nu constituie altceva decât o grefă imunologic acceptată; de aceea considerăm că termenul de implantare este mai apt pentru a desemna acest proces). Totuși, acești anticorpi s-au dovedit a avea o acțiune tardivă asupra embrionului, dat fiind că la iepuroaicele imunizate anti-PGF<sub>2α</sub> se produc de regulă avorturi în cea de-a 24-a zi a gestației, iar la iepuroaicele imunizate anti-PGE<sub>2</sub> se produc morți subite, fără nici un semn premonitor de avort. Investigații morfologice efectuate la aceste animale au evidențiat, pe de o parte, o subdezvoltare a placentei cu o stare congestivă, hemoragică, iar pe de altă parte leziuni tipice de degenerare grăsoasă a ficatului. Față de aceste constatări, este logic să se presupună că anticorpii circulanți antiprostaglandinici produc perturbații ale dezvoltării embrionare prin alterațiile primare pe care ei le provoacă în dezvoltarea placentei. Efectele prostaglandinelor asupra placentei au fost investigate și cu ajutorul unor măsurători



ale secreției de progesteron în cazurile de întrerupere a gestației (287, 691, 927, 1046, 1191, 1607). Rezultatele obținute nu permit însă o concluzie clară, dat fiind că în aceste cazuri au fost înregistrate fie lipsa de modificare, fie creșterea, fie scăderea nivelului sanguin de progesteron. Este însă de semnalat că în ultima circumstanță s-a observat o reducere importantă a funcțiilor placentare, asociată cu o compresie a placentei produsă de o masivă contracție uterină. Cercetări *in vitro* ale funcțiilor placentare după administrare de prostaglandine au evidențiat o creștere a conținutului de AMPc în placenta umană (1080). Referitor la producția hormonală a placentei (20), trebuie spus că prostaglandinele au un efect stimulant asupra „aromatizării” moleculelor de testosteron, ceea ce conduce la creșterea producției de hormon estrogen. Biosinteza de progesteron în placenta umană *in vitro* nu este stimulată de prostaglandine (126). Acest fapt trebuie corelat cu observația că placenta (și anume partea ei deciduală) produce prostaglandine în cantități relativ mari atunci când sarcina se află aproape de termen (927) și cu observația că ea dispune de un puternic sistem enzimatic de degradare a prostaglandinelor (298, 926). Așa cum au arătat rezultatele unor experiențe efectuate pe șobolance gestante privind degradarea  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în placenta, intensitatea acestui proces depinde de stadiul sarcinii: în stadiul precoce și stadiul tardiv, metabolizarea placentară a acestor prostaglandine este mai activă decât în stadiul intermediar (298). Studii asupra degradării  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în placenta umană au oferit posibilitatea de a constata că în perioada dintre cea de-a 7-a și cea de-a 16-a săptămână a gestației degradarea acesteia este mai intensă în placenta și membranele embrionare decât în miometru (926), ceea ce justifică presupunerea că acest sistem enzimatic joacă un rol fiziologic în cursul gestației (el contribuie, probabil la „menținerea” sarcinii). Capacitatea placentei de a inactiva prostaglandinele este corelată de unii cercetători (1626) cu efectele lor vasoactive atât asupra părții materne, cât și asupra părții fetale a placentei. Se consideră că prostaglandinele au un rol specific în reglarea irigației sanguine a placentei. În legătură cu implicațiile prostaglandinelor în funcția placentară este, de asemenea, de notat că degenerarea celulelor deciduale și „fragilizarea” lizozomilor acestora, evidențiate la sfârșitul gestației, duc la creșterea sintezei de



prostaglandine și, prin intermediul lor, la declanșarea travaliului uterin (642). Cum în faza premenstruală și în cursul menstruației au loc modificări similare, s-ar putea face o analogie între travaliul uterin și menstruație: travaliul uterin ar fi, din acest punct de vedere, o „menstruație întârziată” (642).

### *Fătul*

Prostaglandinele au fost detectate în circulația sanguină fetoplacentară și este foarte interesant de notat că în sângele fetoplacentar concentrațiile unora dintre ele sînt mai mari decît concentrațiile respective în plasma și serul sanguin maternel (57, 307, 387) și că la nou-născuții spontan concentrațiile prostaglandinelor din seria F din plasma și serul lor sanguin sînt mai mari decît la nou-născuții prin operație cezariană, adică fără travaliu uterin. (Nu s-a putut evidenția însă nici o deosebire între concentrațiile lor în sângele din vena și artera ombilicale la oaie.) Proveniența acestor prostaglandine nu este sigură: este posibil ca originea lor să se afle în înseși arterele și venele ombilicale, deoarece în pereții lor au fost depistate cantități mari de prostaglandine (903, 1715). Funcțional, acestor prostaglandine li s-ar putea atribui un rol de control al irigației fetale și placentare. În experiențe pe oaie, s-a constatat că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  exogenă mărește atît presiunea sanguină în sistemul arterial fetal, cît și debitul sanguin ombilical. Dimpotrivă,  $\text{PGE}_2$  reduce irigația sanguină fetală, ca urmare a unei vasoconstricții puternice a patului vascular fetoplacentar (1263). În legătură cu acțiunea prostaglandinelor asupra vaselor sanguine fetale și ombilicale, s-a semnalat că reactivitatea vaselor ombilicale la unele prostaglandine este determinată, într-o anumită măsură, de  $\text{pO}_2$  din sânge. Astfel, la o  $\text{pO}_2$  joasă  $\text{PGF}_{2\alpha}$  s-a dovedit a produce dilatația venei ombilicale, în timp ce la o  $\text{pO}_2$  înaltă ea s-a dovedit a produce constricția acesteia. La administrări repetate de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , după trecerea unui anumit timp, se produce, de asemenea, vasoconstricție la o  $\text{pO}_2$  scăzută (1620). Aceste observații sugerează că prostaglandinele endogene ar putea avea un rol în reglarea circulației sanguine fetale și în inițierea parturii. Sub acest ultim aspect, sînt de discutat anumite relații, posibile, între prostaglandinele fe-



tale și hormonii corticosuprarenalieni fetalii. Maturația axului hipotalamohipofizocorticosuprarenalian al fătului a fost incriminată în inducerea parturii la numeroase specii de mamifere (308, 1063), dar factorii determinanți și limitativi ai acestui proces nu au fost identificați. La oaie, a fost observată o creștere importantă a concentrației de cortizol din plasma fetală înainte de parturiție (115, 1244), care — în mod surprinzător — nu s-a dovedit a fi precedată de creșterea concentrației plasmatice de ACTH (1425), fapt interpretat ca o consecință a „maturației reactivității” corticosuprarenalei la ACTH (116, 1107), ceea ce ar putea să însemne o creștere a sensibilității la ACTH a enzimelor corticosuprarenaliene implicate în sinteza de cortizol (53).  $\text{PGE}_2$ , care este prezentă în plasma fătului de oaie și ale cărei concentrații sanguine fetale cresc în ultima fază a vieții intrauterine (305), pare a fi responsabilă de creșterea nivelului plasmatic al corticosteroizilor în plasma fetală în această fază, cel puțin în cazul fătului de oaie (1091), pentru că injectată prin cateter în circulația fetală între cea de-a 109-a și 120-a zi de gestație, în concentrații care sînt ineficiente asupra altor parametri, ea s-a dovedit a provoca o creștere rapidă a concentrației fetale de cortizol [cortizolul este hormonul corticosteroid major produs *in vivo* la fătul de oaie (1688)]. Este interesant că  $\text{PGF}_{2\alpha}$  s-a dovedit a nu modifica nivelul plasmatic de corticosteroizi la fătul ovin (1091). Creșterea concentrației de cortizol în plasma fetală nu a putut fi atribuită nici în acest caz unei hipersecreții de ACTH. Mai mult, ea nu poate fi atribuită nici transferului de cortizol matern la făt, pentru că la oaie acest transfer este minim chiar și în condiția în care nivelul cortizolului în plasma maternă este foarte ridicat (116) și pentru că  $\text{PGE}_2$  reduce în mod considerabil debitul sanguin ombilical (1263) și, în consecință, nu poate favoriza transferul de cortizol din sângele matern în sângele fetal. În sfîrșit, un alt fapt care pledează împotriva eventualității ca creșterea concentrației de cortizol induse de  $\text{PGE}_2$  în sângele fetal la ovine să fie mediată de ACTH este observația că în alte experiențe s-a constatat că prostaglandinele din seria E pot avea asupra corticosuprarenalei fetale doar un efect de potențare a acțiunilor hormonilor trofici, nicidecum o acțiune de stimulare a eliberării și formării acestora din urmă (305). Mai curînd,  $\text{PGE}_2$  exercită o acțiune directă și specifică asupra corticosupra-



renalei fetale. Această supoziție este concordantă și cu constatarea că, încă din cea de-a 100—120 zi de gestație, corticosuprarenala fetală la ovine posedă sistemul enzimatic necesar pentru sinteza de cortizol, în ciuda faptului că în această perioadă ea manifestă o totală insensibilitate față de ACTH (418). S-ar putea afirma că insensibilitatea corticosuprarenalei fetale față de ACTH pe durata unei bune părți a gestației este determinată de o producție neadecvată de prostaglandine din seria E în faza inițială și faza intermediară a gestației (1091). În acest context, trebuie menționat că în cursul vieții intrauterine maturarea corticosuprarenalei pare a preceda pe aceea a hipofizei. Experiențe *in vitro* sînt însă categorice în a demonstra că prostaglandinele sînt implicate în steroidogeneza indusă de ACTH în celulele corticosuprarenaliene provenind de la animale adulte (228, 418, 1263). Este de notat, de asemenea, că, deși scăderea nivelului de prostaglandine endogene este incriminată în efectul teratogenic al inhibitorilor sintezei prostaglandinice, prostaglandinele înseși, atunci cînd sînt în exces, sînt suspicionate pentru un astfel de efect, dar datele experimentale și observațiile clinice de pînă acum sînt contradictorii. Astfel, în vreme ce Fuchs (560) raportează că  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  nu sînt capabile să producă travaliul uterin la șobolance în gestație la termen sau aproape de termen, iar Persaud (1341) demonstrează că  $\text{PGE}_2$  nu are efect teratogenic la șobolance nici chiar în cea de-a 20-a zi a gestației, Zerobin și colab. (1855) semnalează efectul abortiv al  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la bovine, iar alte cercetări (456, 574, 896, 897) pun în mod insistent în discuție acțiunea antifertilă și abortivă a unor prostaglandine la femeie.

### *Lichidul amniotic*

Atît în cursul travaliului uterin spontan, cît și în cursul travaliului uterin provocat au fost detectate  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în lichidul amniotic (759, 900). Nivelul lor în acest lichid s-a dovedit a crește proporțional cu evoluția dilatației colului uterin (924, 925, 1478). Așadar, prostaglandinele din lichidul amniotic se comportă în cursul parturii la fel cum se comportă prostaglandinele din sîngele matern și metabolii lor din sîngele și urina materne în această



circumstanță (616, 671, 1537). Oricum, proprietatea farmacologică a unor prostaglandine de a induce travaliul uterin în faza terminală a gestației și-a găsit deja utilizare clinică în asistența la naștere și în avortul terapeutic în faze mai mult sau mai puțin avansate ale gestației.

### *Sîngele matern*

Sîngele matern a făcut obiectul unor foarte ample investigații, al căror scop a fost, în primul rînd, acela de a se aduce dovada unei participări fiziologice a lor la inducerea travaliului uterin. Astfel, s-a demonstrat că, în această circumstanță, în sîngele matern se află cantități crescute de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGE}_2$  (282, 307, 332, 744, 749, 892, 903), cele mai mari valori înregistrîndu-se în intervalul de 15—45 secunde după apogeul contracțiilor uterine (1537). De aceea se presupune că prostaglandinele sînt eliberate în sîngele circulant matern abia după începutul travaliului uterin. Este posibil ca originea acestor prostaglandine să se afle în biosinteza lor în miometru pe durata activității lui contractile, cu atît mai mult cu cît în experiențe *in vitro* s-a observat că deformarea mecanică a miometrului (realizată prin întindere) duce la eliberarea de prostaglandine (954, 1391). Se știe că, chiar făcînd abstracție de diversitatea metodelor de determinare cantitativă a prostaglandinelor (și de erorile lor), valorile concentrațiilor prostaglandinelor în sînge nu sînt suficient de reprezentative pentru ritmul sintezei și degradării lor. În consecință, informații mai precise asupra participării prostaglandinelor în desfășurarea gestației au putut fi obținute prin investigarea metabolitelor lor. Astfel, cetodihidro- $\text{PGF}_{2\alpha}$  [care este unul dintre cataboliții principali ai  $\text{PGF}_{2\alpha}$  aflați în plasma sanguină, care are un timp de înjumătățire considerabil mai lung decît acela al  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și, pe lîngă acestea, nu se poate forma în cursul prelevării probelor de sînge (616)], s-a dovedit a prezenta concentrații de 10—30 ori mai mari în sîngele matern în cursul travaliului uterin în comparație cu concentrațiile ei sanguine din cursul ultimelor săptămîni ale sarcinii (616). La o oră după naștere numai, concentrația cetodihidro- $\text{PGF}_{2\alpha}$  scade brusc la cifre normale. Între concentrația sanguină a acestui metabolit prostaglandinic și stadiul dilatației colului uterin există o strînsă relație:



pe măsură ce colul uterin se dilată, concentrația sa sanguină crește (616, 1080). În ultimele luni de gestație, au fost, de asemenea, evidențiate la femeie, concentrații urinare crescute ale unui alt metabolit al prostaglandinelor din seria F, și anume acidul  $5\alpha$ ,  $7\alpha$ -dihidroxi-11-cetotetranor-prostanoic (671).

În ultima vreme, se cercetează cu insistență influențele endocrine asupra producției de prostaglandine în cursul gestației, atât la mamă, cât și la făt. În ceea ce privește fătul, unele aspecte ale acestor influențe au fost prezentate mai înainte. Cu această ocazie, semnalăm faptul că administrarea de hormon estrogen la animale gestante s-a dovedit a provoca creșterea concentrațiilor de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în sângele venos uterin, miometru și partea maternă a placentei (1063). Se consideră că hormonul estrogen fetoplacentar, a cărui biosinteză crește progresiv în cursul gestației, induce activarea producerii și eliberării de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în placenta maternă și, implicit, în miometru, ceea ce are ca efect hipersensibilizarea acestuia la acțiunea oxitocinei (1063, 1080). Trebuie menționat însă că la femei însărcinate administrarea de hormon estrogen nu influențează nivelul prostaglandinelor din seria F în sângele matern (1021).

### *Parturiția*

Astăzi există numeroase observații privitoare la concentrațiile plasmatice *prepartum* ale progesteronului, hormonului estrogen și cortizolului. Astfel, la bovine în această perioadă a gestației se produce un declin al nivelului plasmatic al progesteronului (441, 1382, 1442, 1611, 1666), o ascensiune importantă a nivelului plasmatic al hormonului estrogen (440, 483, 1443, 1447) și o ridicare mai mică a nivelului plasmatic al cortizolului (767, 1582). Asupra creșterii *prepartum* a nivelului plasmatic al progesteronului există, sub aspect cantitativ, unele divergențe (7, 767, 817, 1603), care fac ca importanța lui ca stimul al parturiției să fie controversată (362). De asemenea, au fost investigate conținuturile fetale ale  $17\beta$ -estradiolului, estronului (1344) și corticosteroizilor (362) în zilele premergătoare parturiției, dar n-au putut fi făcute corelații certe între modificările acestora și modificările *prepartum* mai sus menționate ale nivelurilor hormonale



din sângele matern. Prin urmare, gestația la bovine poate fi întreruptă *prepartum* prin administrare de hormon estrogen, hormoni corticosteroizi sau combinații între ei, ceea ce s-a și obținut în condiții experimentale (817, 842, 844). În aceste cazuri, feții se nasc vii, dar placenta este reținută în cavitatea uterină aproape totdeauna. Luteoliza este socotită a fi cauza primară a întreruperii gestației prin administrarea acestor hormoni (842). Prostaglandinele au același efect la bovine (gestația este întreruptă la aproximativ trei zile de la administrarea lor), iar mecanismul de producere al întreruperii gestației pare a fi același (1855). Concentrația progesteronului în plasma sanguină maternă scade în 12—24 ore după administrarea prostaglandinelor la bovine gestante, revenind la nivelul preestril (1023, 1066, 1092, 1463, 1855). Efecte luteolitice la bovine gestante și negestante au fost raportate pentru  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și unii derivați ai săi (1023, 1855) și pentru  $\text{PGE}_2$  (1855). Din acest punct de vedere,  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  par a fi echipotente (1855). Parturițiile induse de prostaglandine și hormoni corticosteroizi la vaci și femei sînt similare în privința timpului de „latență” și a efectului asupra glandei mamare, dar se deosebesc între ele în privința semnelor clinice ale parturiției (122, 1855). Astfel, în ambele cazuri lactația este stimulată de parturiția provocată cu  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în cel de-al doilea trimestru al sarcinii și, calitativ, nu există nici o diferență între secreția lactată care apare în aceste circumstanțe și aceea care se produce după o sarcină la termen (1571, 1855). Acest fapt a fost observat și în cazul inducerii parturiției cu hormoni corticosteroizi la bovine și alte mamifere domestice (842). Nici acești hormoni, nici prostaglandinele nu sînt în stare să provoace parturiția fără retenție de placentă, care lipsește doar în unele cazuri în care sarcina este foarte înaintată (842, 844).

Mai semnificative decît variațiile concentrațiilor acestor hormoni în sângele matern în inițierea parturiției par a fi variațiile concentrațiilor lor în sângele fetal. Astfel, la fătul ovin s-a observat *prepartum* o creștere remarcabilă a concentrațiilor sanguine de corticosteroizi (1107, 1191). Creșteri similare ale concentrațiilor sanguine ale acestor hormoni au fost evidențiate la fătul bovin (817). Pentru a sublinia și mai mult importanța modificărilor hormonale fetale de mai sus, este de notat că în cazurile în care feții bovini prezintă defecte congenitale corticosuprarenaliene sau hipo-



fizare, gestația este totdeauna prelungită (769, 929). După stimularea corticosuprarenalei fetale, parturiția are loc în următoarele 7 zile atât la bovine (362, 1813), cât și la ovine și caprine (400, 1191). Prin perfuzie continuă cu *dexamethasone* (3,3 mg/zi) la fetuși ovini și fetuși bovini parturiția poate fi declanșată în 48—82 ore (818, 1107), iar creșterea nivelului de hormon estrogen și scăderea nivelului de progesteron în sângele matern observate în cursul parturiției normale se produc și în cazul parturiției induse cu *dexamethasone* (362, 503). Acestea sînt argumente pe care se bazează opinia că, atât la bovine, cât și la ovine, parturiția este inițiată prin activarea axului hipotalamohipofizocorticosuprarenalian fetal (817). Însă, potrivit altei opinii, rolul hormonilor corticosteroizi fetalii în acest proces este echivoc, pentru că aceste constatări n-au putut fi reproduse de toți cercetătorii angajați în studierea acestei probleme (362). Oricum, 10—12 zile *prepartum* se poate stabili o strînsă corelație între creșterea nivelurilor de corticosteroizi în sângele fetal și aceea a nivelurilor de hormoni estrogeni în sângele matern (817), ceea ce confirmă sugestia degajată din experiențele cu *dexamethasone*, mai sus menționate, și din alte experiențe (483), și anume că creșterea activității corticosuprarenalei fetale stimulează producția de hormon estrogen în placentă. [Evaluarea nivelurilor de hormon estrogen din plasma venoasă uteroovariană în comparație cu acelea din plasma sanguină jugulară a arătat că creșterea *prepartum* a concentrației de hormon estrogen în sângele matern este determinată în cea mai mare parte de secreția lui în placentă (362, 1344).] Această corelare poate exista chiar mai dinainte, pentru că atât nivelul corticosteroizilor din sângele fetal, cât și nivelul hormonului estrogen din sângele matern cresc începînd cu aproximativ 40 zile înainte de termenul gestației (1074, 1443, 1447). Absența vreunei modificări a nivelului hormonului estrogen, liber sau conjugat, în sângele fetal înainte de acest moment sugerează că creșterea concentrațiilor hormonilor corticosteroizi în sângele fetal poate stimula nu numai secreția placentară de hormon estrogen, ci și transferul lui în circulația maternă. Se consideră că scăderea progresivă a concentrației progesteronului în sângele matern pînă la două zile *prepartum* se poate datora și unui efect direct al hormonului estrogen asupra structurilor luteale și nu numai activării catabolismului progesteronului



și/sau interceptării de către  $\text{PGF}_{2\alpha}$  a unei luteotrofine încă neidentificate [care ar acționa în cursul gestației (504)]. O problemă deocamdată fără soluție, ridicată de observații experimentale efectuate la bovine, este aceea că în cursul declinului progresiv al nivelului de progesteron la animalele gestante, scăderea bruscă apărută în ultimele 36–48 ore *prepartum* precede creșterea concentrațiilor de prostaglandine din seria F în sângele matern, în loc să-i urmeze (504). Spre deosebire de vacă, la oaie este mult mai evident faptul că factorul de control al parturii este secreția fetală de cortizol, care determină raportul dintre producția maternă de hormon estrogen și producția maternă de progesteron și culminează cu eliberarea masivă de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (817). Deși ovinele și bovinele prezintă unele diferențe în privința biosintezei și metabolizării progesteronului în ultimul trimestru al gestației, faptul că raportul hormon estrogen/progesteron crește rapid în sângele matern în ultimele 10 zile *prepartum* constituie un argument în sprijinul opiniei că producția de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  la vacile gestante poate fi stimulată de creșterea acestui raport (504).

În sfârșit, este interesant de reținut că în cursul ultimelor 60 ore de gestație la oaie s-a observat o creștere progresivă a concentrației de NA în sângele matern, care culminează în ultima zi a gestației. Concentrația NA în sângele venos uterin fiind mai mică decât concentrația ei în sângele periferic, s-a dedus că în această fază țesutul uterin ovin captează NA din circulație. De asemenea, în această fază are loc și prima creștere a nivelului  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în plasma venoasă uterină, care s-a dovedit a fi precedată de creșterea concentrației în sângele periferic matern în majoritatea cazurilor. În ultimele 12–48 ore de gestație concentrațiile NA în sângele periferic matern și a  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în sângele venos uterin evoluează paralel, dar creșterea concentrației  $\text{PGF}_{2\alpha}$  este mai rapidă decât aceea a concentrației NA (în cursul parturii concentrația  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în sângele venos uterin la oaie ajunge de la 2,0–9,7  $\mu\text{g/ml}$ , cât este în ziua a 9-a *prepartum*, la 13–14  $\mu\text{g/ml}$ ). Concentrația plasmatică a estradiolului urmează o curbă similară aceleia a prostaglandinelor din sângele venos uterin și a NA din sângele venos periferic. Pe măsură ce concentrațiile prostaglandinelor și NA cresc, scade concentrația progesteronului în sângele venos uteroovarian (de la 40–60 ng/ml în ziua a 4-a *prepartum* la 20 ng/ml în ziua întâi *prepartum*). S-ar putea



spune, aşadar, că nu este exclus ca NA să joace un rol important în iniţierea modificărilor sintezei şi eliberării prostaglandinelor şi ale hormonilor steroizi ovarieni care au loc în cursul parturii şi generalizînd, s-ar putea spune că o sarcină începe şi se sfîrşeşte printr-o „criză vegetativă” simpatică.

Un alt aspect al acestei probleme este constituit de acţiunea prostaglandinelor asupra activităţii contractile a miometrului. Dintre numeroşii agenţi care stimulează activitatea contractilă a acestuia *in vivo* şi *in vitro* (1466), numai oxitocina,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  şi  $\text{PGE}_2$  sînt considerate a juca un rol fiziologic în contracţia uterului în cursul parturii (14, 321, 323, 1588). Astăzi există unanimitate de opinii în privinţa existenţei unor receptori uterini specifici pentru prostaglandine (1588, 1784), aşa cum există în miometru receptori specifici pentru estradiol (1644, 1679), progesteron (1175, 1192, 1424) şi oxitocină (1592) şi aşa cum există receptori pentru prostaglandine în alte ţesuturi (983, 984, 1504, 1565).  $\text{PGE}_1$  şi  $\text{PGE}_2$  nu se pot diferenţia între ele pe baza capacităţii lor de a se fixa pe aceşti receptori şi nu prezintă discordanţe între această capacitate şi eficienţa lor în stimularea activităţii contractile a uterului. Însă, în ceea ce priveşte  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , acţiunea ei, relativ puternică, de a stimula contracţia miometrului nu se corelează cu capacitatea ei de a se fixa pe receptorii uterini. Aşa cum sugerează experienţe *in vitro* cu  $(^3\text{H})\text{-PGE}_1$  şi  $(^3\text{H})\text{-PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  are o capacitate de numai 2,5% de a se fixa pe receptorii uterini atunci cînd se află în competiţie cu  $\text{PGE}_1$  (1588), cu toate că ea este de cel puţin cinci ori mai activă decît  $\text{PGE}_1$  în inducerea contracţiei uterului de şobolancă (801, 1656). Aceste observaţii par a-şi găsi o explicaţie în aceea că  $\text{PGE}_1$  şi  $\text{PGF}_{2\alpha}$  acţionează prin mecanisme diferite asupra contractilităţii miometrului, cu atît mai mult cu cît s-a constatat că cea dintîi stimulează activitatea AC din acest ţesut, în timp ce cea din urmă nu o influenţează (700). Pe de altă parte, în neconcordanţa mai mult sau mai puţin însemnată dintre fixarea prostaglandinelor de către miometru şi capacitatea lor de a induce contracţia acestuia ar putea fi incriminată existenţa unor receptori uterini diferenţiaţi (cel puţin pentru prostaglandinele din seriile E şi F) şi o anumită stare refractară (condiţionată, în special, de influenţe hormonale) a acestor receptori, care ar fi responsabilă de fenomenele tahifilactice observate în cazul



acestor prostaglandine. De exemplu, la șobolancă miometrul adus *in vitro* în stare de tahifilaxie la  $\text{PGE}_1$ , răspunde normal la  $\text{PGF}_{1\alpha}$  și, invers, miometrul cu sensibilitate diminuată la  $\text{PGF}_{1\alpha}$ , ca urmare a expunerii repetate la acțiunea acestei prostaglandine, răspunde normal la  $\text{PGE}_1$  (8). De asemenea, Wakeling și colab. (1978) au raportat că uterul izolat de femelă de hamster captează ( $^3\text{H}$ )- $\text{PGE}_1$  în funcție de ciclul estral, cea mai mare captare avînd loc în *proestrus*, iar cea mai mică în *diestrus*. Aceste observații sînt concordante cu unele constatări prilejuite de experiențe pe adipocite cu  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  și  $\text{PGA}_1$ , care s-au dovedit a prezenta capacități de fixare pe aceste celule de 1, 0,6, 0,009 și, respectiv, 0,012 (983). Complexul de fixare a prostaglandinelor în miometru are o natură predominant proteică și, la fel ca și în cazul altor țesuturi [ficat (1565), rinichi (607), glandă suprarenală (1504), ovar (984), glandă tiroidă (454), țesut adipos (268)], este localizat în membrana celulară, unde este stabilizat prin cuplare cu ligandul său. Scos din locul său intramembranic, acest complex devine instabil și fixează prostaglandinele în mod ireversibil, așa cum demonstrează experiențe *in vitro* (1784). Din aceste date se poate trage concluzia că în cursul parturii, cînd au loc importante remanieri hormonale în sfera uteroovariană, se produc și modificări în funcția receptorilor uterini pentru prostaglandine.

## Efecte asupra elementelor figurate sanguine

### Eritrocitul

Morfologia, la fel ca și compoziția și dinamica chimică a membranelor plasmactice ale celor mai multe celule, se află continuu sub acțiunea unui (unor) mecanism(e) de control. Un exemplu edificator în acest sens este constituit de eritrocit, ale cărui proprietăți reologice (la valori hematocritice înalte) sînt influențate de concentrațiile fiziologice de catecolamine și prostaglandine (16, 994). Una dintre aceste proprietăți ale membranei eritrocitare, influențată în mod evident de acești compuși cu activitate biologică înaltă, este flexibilitatea ei. Flexibilitatea membranei eritrocitului determină deformabilitatea lui (1416),



fapt foarte important pentru traversarea microvascularizării de către această celulă sanguină. Eritrocitul este una dintre celulele cu cea mai mare deformabilitate din organism, ceea ce face ca el să nu modifice prea mult rezistența hemodinamică în capilarele mici (839). Cum flexibilitatea membranei eritrocitului condiționează, într-o anumită măsură, morfologia lui, devin explicabile observațiile conform cărora concentrații joase de  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  pot regla morfologia eritrocitară, inducând scăderea și, respectiv, creșterea volumului celulei (cu aproximativ 3%) (17). Acest punct de vedere nu este însă admis de unii cercetători (840, 1722). Totuși, spectre RMN ale unor AG marcați cu spin și fixați nespecific pe membrana eritrocitară evidențiază modificări ușoare, dar reproductibile, ale acestora în prezența unor concentrații joase de  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  ( $10^{-10}$  —  $10^{-12}$  M, ceea ce înseamnă câteva molecule pentru o celulă) (994) și, de asemenea, în prezența unor concentrații fiziologice de A și carbamilcolină (813). Concentrațiile *marker*-ului de spin și spectrele RMN corespunzătoare sugerează că modificările de structură membranică induse de catecolamine și carbamilcolină, ca și acelea produse de prostaglandine, constau mai curînd din modificări minime extinse la mari regiuni ale membranei decît din modificări intense limitate la mici regiuni ale acesteia. (Spectrele RMN măsoară flexibilitatea lanțurilor de AG marcați cu spin din structura bistratificată a membranei eritrocitare.) Este interesant că substanțe care cresc în mod evident flexibilitatea membranei celulare (cum este, de exemplu,  $\text{PGE}_1$ ) cresc, de asemenea, flexibilitatea lanțurilor de AG și, invers, substanțe care scad flexibilitatea membranei celulare (cum sînt, de exemplu,  $\text{PGE}_2$  și A) scad flexibilitatea lanțurilor de AG (994). Aceste observații au fost confirmate de cercetări efectuate pe fantome eritrocitare folosind dicroismul circular (metodă optică de investigație bazată pe diferențele de coeficient de extincție pentru două componente ale radiației circular polarizate) (1188). Cînd fantomele eritrocitare sînt încărcate cu AMPc sau GMPc se observă modificări ale spectrelor RMN, care depind în primul caz de concentrația de  $\text{Mg}^{2+}$  din interiorul fantomei eritrocitare, în timp ce în cel de-al doilea caz nu depind de acest parametru (993). Dependența spectrelor RMN de concentrația de  $\text{Mg}^{2+}$  se poate datora prezenței în membrana eritrocitară a unei kinaze proteinice sensibilă



la acest ion, care este activată de AMPc (586). Se știe că această kinază proteinică este responsabilă de fosforilarea unei proteine membranice din eritrocitele umane, numită spectrină (586). Se consideră că modificările spectrelor RMN provin din modificările stării de fosforilare a proteinelor plasmalemei eritrocitare (de felul spectrinei) și că există, cel puțin, două tipuri de enzime care controlează gradul fosforilării acestor proteine. Acestea sînt kinazele proteinice ATP-dependente și  $Mg^{2+}$ -dependente, care fosforilează substraturile proteinice și fosfatazele proteinice, care hidrolizează fosfoproteinele (1668). Experiențe efectuate pe eritrocite aviare au arătat că *L*-izoproterenolul (care este un agonist  $\beta$ -adrenergic) stimulează încorporarea ( $^{32}P$ ) într-o proteină membranică analoagă spectrinei din eritrocitele umane (1467). AMPc extracelular s-a dovedit a mima acest efect (993). De asemenea, s-a constatat că A (agent  $\beta$ -adrenergic prin excelență) amplifică parametrii de ordonare a *marker*-ului de spin în eritrocitele umane (813). Este de notat că fosforilarea spectrinei reclamă un anumit raport ATP/AMPc. Astfel, la o concentrație de ATP de 5  $\mu M$  numai 2,5% din spectrină este fosforilată în absența AMPc, în timp ce în prezența acestuia în concentrația de 1  $\mu M$  este fosforilată 3,6% din spectrina eritrocitară (645, 993). La concentrații mari ale ATP (66–100  $\mu M$ ) este fosforilat un număr apreciabil de molecule de spectrină (645, 1465), dar participarea AMPc la acest proces se reduce (645). Cum concentrația fiziologică de ATP este de aproximativ 0,7–1,0 mM (187), este de presupus că *in vivo* majoritatea moleculelor de spectrină este fosforilată și numai un număr mic dintre moleculele fosforilate de spectrină rezultă din intervenția AMPc în acest proces. S-a estimat că în membrana eritrocitară există aproximativ  $3,4 \cdot 10^5$  molecule de spectrină/celulă (502) și că, de asemenea, ea conține aproximativ  $6 \cdot 10^3$  centri interni de fixare a AMPc/celulă (886, 1665), ceea ce permite să se aprecieze că moleculele de AMPc fixate pe acești centri reprezintă subunități membranice implicate în reglarea activității kinazei proteinice, raportul funcțional fiind de aproximativ 50 molecule spectrină/subunitate de reglare kinazică (993). Există două categorii de date care arată că modificările parametrilor de ordonare a moleculelor lipidice sînt legate de fosforilarea proteinelor membranice în mod nemijlocit. Una este constituită de observația că



aproximativ aceeași concentrație de AMPc care crește parametrul de ordonare la 1/2 din valoarea lui maximă produce și stimularea de ordin corespunzător a încorporării ( $^{32}\text{P}$ ) în spectrină (645). Cealaltă este observația că kinaza proteinică eritocitară este sensibilă la aceeași concentrație de  $\text{Mg}^{2+}$  care influențează și modificarea indusă de AMPc a parametrului de ordonare. Modificarea spectrelor RMN provocată în fantomele eritrocitare de GMPc nu este sensibilă la concentrația interioară de  $\text{Mg}^{2+}$  și nici nu este afectată de faptul că în soluția de reînchidere a fantomelor eritrocitare se află ATP sau GPT (993). GMPc poate regla activitatea unei fosfataze proteinice. Faptul că modificările induse de  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  în fluiditatea lipidelor din membrana fantomelor eritrocitare nu sînt influențate de concentrația interioară de  $\text{Mg}^{2+}$  arată că aceste prostaglandine afectează mai curînd guanil(at)ciclaza decît AC eritocitară (993). Investigații efectuate de noi (1331) pe șobolani cărora li s-a administrat  $\text{PGA}_1$  (o prostaglandină fără implicații funcționale cunoscute privind membrana eritocitară) și  $\text{PGE}_1$  sau  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (prostaglandine cu implicații importante în funcția acestei membrane) au arătat că  $\text{PGE}_1 + \text{PGF}_{2\alpha}$  și, mai ales,  $\text{PGF}_{2\alpha}$  singură induc o creștere semnificativă a conținutului de peroxizi lipidici din membrana eritocitară, asociată cu creșterea conținuturilor de ADP, proteine (P),  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{NADP}^+$  și grupări SH și cu scăderea activității dehidrogenazei glucozo-6-fosfatice (GPDH) (tabelul 17). Acțiunea de creștere a flexibilității membranei eritocitare de către  $\text{PGE}_1$  și, așa cum sugerează aceste date, de către  $\text{PGF}_{2\alpha}$  poate fi corelată și cu aceste modificări. O semnificație biologică deosebită pare a avea creșterea concentrației de proteine și grupări SH din membrana eritocitară sub acțiunea  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , dat fiind că ambii factori sînt cunoscuți a juca un rol foarte important în fiziologia membranelor celulare, controlînd fenomene complexe, cum sînt schimburile transmembranice, stabilitatea membranelor și sensibilitatea receptorilor lor față de prostaglandine și agoniști ai acestora, ca agenții  $\alpha$ -adrenergici, ACh și unele polipeptide. Este, de asemenea, de remarcat că odată cu creșterea nivelului grupărilor SH în membrana eritocitară sub acțiunea  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  crește și conținutul ei de proteine, ceea ce înseamnă că aceste prostaglandine sînt capabile să realizeze o „conso-



**Tabelul 17. Modificările unor parametri biochimici ai membranei eritrocitare induse de diverse prostaglandine administrate la șobolan [după Păușescu și colab. (1981)]**

Parametru	Control	PGA <sub>1</sub>	PGE <sub>1</sub> + + PGF <sub>2α</sub>	PGF <sub>2α</sub>
ATP	11,30	7,93	10,69	12,95
ADP	3,73	2,53	8,55 <sup>s</sup>	7,93 <sup>s</sup>
AMP	3,41	1,43 <sup>s</sup>	3,12	2,61
ATP-ază	2,89	3,60	2,90	3,10
NAD <sup>+</sup>	5,72	6,55	3,44	10,53 <sup>e</sup>
NADP <sup>+</sup>	3,63	3,06	3,38	6,82 <sup>s</sup>
XOD	16,52	11,50	15,54	16,01
GPDH	61,02	20,55 <sup>f</sup>	33,71 <sup>s</sup>	16,62 <sup>f</sup>
SH	4,04	19,01 <sup>f</sup>	15,81 <sup>f</sup>	12,22 <sup>f</sup>
PL	< 5,00	7,11	11,81 <sup>f</sup>	18,97 <sup>f</sup>
P	8,71	24,14 <sup>f</sup>	32,14 <sup>f</sup>	27,81 <sup>f</sup>

Fiecare valoare reprezintă media a 20–30 determinări. ATP, ADP, AMP, NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup> și PL sînt exprimați ca nmol/mg proteină membranică, SH ca μmol/mg proteină membranică, ATP-aza ca nmol ATP/mg proteină membranică/37°C/30 min, XOD ca μU/mg proteină membranică/25°C/min, GPDH ca mU/mg proteină membranică/37°C/min și P ca mg/ml. Semnificații statistice: e =  $p < 0,05$ , s =  $p < 0,01$  și f =  $p < 0,001$ .

lidare” a componentei proteice a structurii lipoproteice bistratificate a acestei membrane și, implicit, o mai mare flexibilitate a ei.

### Leucocitul

Data fiind apariția simultană a leucocitelor polimorfonucleare și a prostaglandinelor din seriile E și F în țesuturile inflamate (54, 439, 609, 610, 1598), a fost luată în considerare posibilitatea ca prostaglandinele să desfășoare o acțiune chemotactică față de aceste celule și au fost efectuate numeroase investigații experimentale cu scopul de a verifica această ipoteză. Astfel, folosind leucocite polimorfonucleare din exudat peritoneal produs cu glicogen la iepure și metoda camerei lui Boyden (242), Kaley și Weiner (883) și Higgs și colab. (756) au observat că PGE<sub>1</sub> (nu și PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> și PGA<sub>1</sub>) prezintă efect chemotactic pentru aceste celule la concentrații sub 10 ng/ml. De asemenea, s-a raportat că un derivat hidroxilat, neprostaglandinic, al AA, izolat din membrane celulare diverse, exercită o acțiune

similară (1713). S-a presupus că 15-oxo-metaboliții  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , care apar în exudatele inflamatorii, ar putea fi responsabili de chemotaxia față de aceste leucocite și chiar  $\text{PGD}_2$ , izomer al  $\text{PGE}_2$ , care este sintetizat cu ușurință din AA de către țesutul cutanat *in vitro* (936), a fost incriminată în acest proces, însă fără a se fi putut face dovada experimentală a acestui fapt pentru leucocitele umane, care nu reacționează *in vitro* față de AA,  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGD}_2$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , 15-oxo- $\text{PGE}_2$  și 15-oxo- $\text{PGF}_{2\alpha}$  (436, 1336, 1713). Lipsa unei activități chemotactice a prostaglandinelor față de aceste leucocite, demonstrabilă *in vitro*, nu exclude însă posibilitatea ca prostaglandinele să desfășoare o astfel de activitate *in vivo*. Tentativele de pînă acum de a se face această demonstrație au eșuat (1599).

Dintre leucocitele umane, heparinocitele, celule morfologic eterogene (granulocitele bazofile și mastocitele), care secretă heparină, histamină, plasminogen și enzime proteolitice (altele decît plasminogenul), par a fi mult mai reactive față de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , așa cum sugerează rezultatele unor investigații efectuate la femei însărcinate (între săptămîna a 8-a și săptămîna a 12-a de sarcină) (554). În general, în aceste cazuri este de semnalat o scădere semnificativă a numărului granulocitelor bazofile, însoțită de o scădere mai puțin semnificativă a nivelului plasmatic al produșilor de degradare a fibrinogenului, ceea ce sugerează că sistemul heparinocitic este pus în stare de *stress* de către  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . *In vitro*, în prezența  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PGE}_2$  provoacă degranularea mastocitelor mezenterice de șobolan (1775).

## Trombocitul

Agregarea trombocitelor indusă *in vitro* de către ADP, ATP, trombină, 5-HT, NA sau collagen este puternic inhibată de  $\text{PGE}_1$ , cu toate că această prostaglandină nu are nici un efect asupra agregării trombocitare spontane (492, 793, 955). Acest efect a fost evidențiat pe trombocite de șobolan, iepure, porc și om cu  $\text{PGE}_1$  în concentrații sub 10 ng/ml.  $\text{PGE}_2$  în concentrații similare are efect opus asupra trombocitelor, efect agregant, la șobolan și porc (793), dar în concentrații foarte mari, atît  $\text{PGE}_2$ , cît și  $\text{PGA}_1$  au efecte identice aceluia al  $\text{PGE}_1$  (161, 955).  $\text{PGD}_2$



inhibă, de asemenea, agregarea trombocitară și este de, cel puțin, două ori mai eficace decât  $\text{PGE}_1$  când este testată pe plasmă citratată bogată în trombocite (1196, 1257, 1576). [Ea este însă un inhibitor mai puțin eficace al agregării trombocitelor de iepure (1576) în comparație cu efectul ei asupra trombocitelor umane.] Cantitățile de  $\text{PGD}_2$  produse în cursul agregării trombocitare induse de trombină în plasma umană bogată în trombocite se află între limitele de 9–32 nM (1278), iar inhibiția agregării trombocitelor umane se produce la concentrații mai mici de 8 nM (1576). Se poate accepta, prin urmare, ideea că efectul  $\text{PGD}_2$  asupra agregării trombocitelor are o semnificație fiziologică (1576).  $\text{PGF}_{2\alpha}$  are efect neînsemnat asupra agregării trombocitare (956). Acțiunea evident diferită asupra agregării trombocitare a unor prostaglandine cu diferențe minime de structură chimică a stimulat investigarea relației dintre structura chimică și activitatea antiagregantă sau agregantă trombocitară a prostaglandinelor. Astfel, s-a constatat că analogul  $\text{C}_{21}$  al  $\text{PGE}_1$  și  $\omega$ -homo- $\text{PGE}_1$  sînt de aproximativ patru ori mai activi decât  $\text{PGE}_1$ , în timp ce  $\omega$ -nor- $\text{PGE}_1$  prezintă o activitate cu 50% mai redusă decât  $\text{PGE}_1$  (956).  $\text{AMPc}$  și derivatul său dibutirilic inhibă, de asemenea, agregarea trombocitelor (1133) la fel ca și metilxantinele, care au acțiune inhibitoare asupra FDE și măresc, pe această cale, conținutul intracelular de  $\text{AMPc}$  (1845). Aceste observații, ca și faptul că acțiunea  $\text{PGE}_2$  asupra agregării trombocitare induse de agenții mai sus enumerați se însoțește de modificarea activității enzimelor membranice trombocitare, cum sînt AC (1845), adenil(at)kinaza (3, 852), ATP-aza (234, 851) și FDE (58), constituie argumentația ipotezei că  $\text{PGE}_1$  își exercită efectul asupra agregării provocate a trombocitelor prin intermediul unor modificări ale conținutului trombocitar de  $\text{AMPc}$  (793). Este necesar a se menționa că această prostaglandină suprimă, de asemenea, mobilitatea electroforetică a trombocitelor, efect anulat prin adaos de  $\text{Ca}^{2+}$  la mediul de migrare (793, 794).

Mai eficienți decât prostaglandinele „primare” ca factori inhibitori ai agregării trombocitare sînt intermediarii endoperoxidici formați în cursul biosintezei lor ( $\text{PGG}_2$  și  $\text{PGH}_2$ ) (689, 1119, 1573, 1574, 1832). Într-o secțiune anterioară au fost prezentate numeroase date privitoare la această problemă. Figura 52 ilustrează faptul că reversiunea de

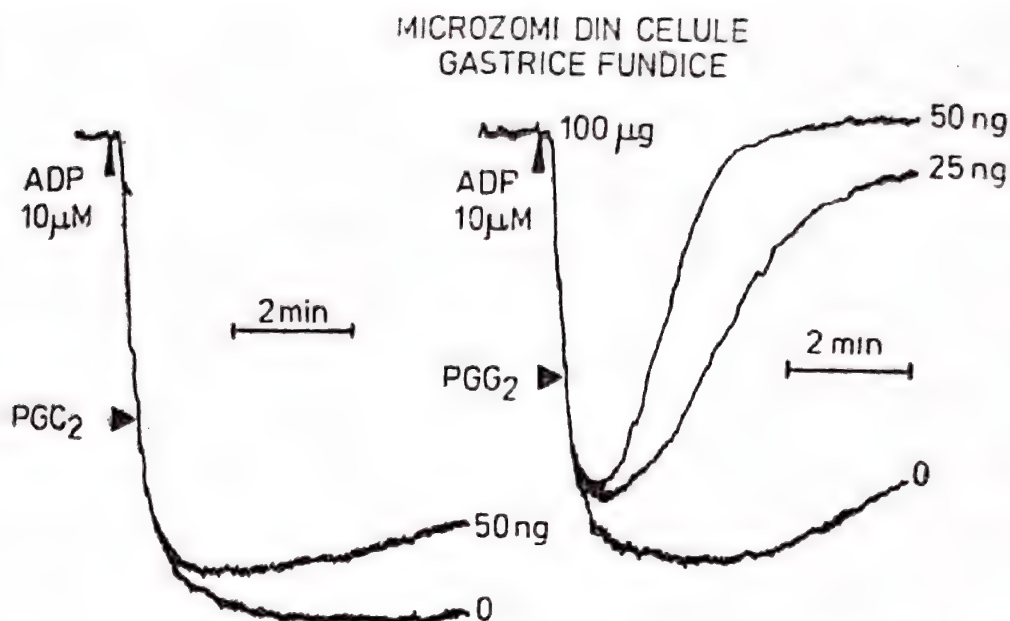


Fig. 52. Reversiunea agregării trombocitare induse de ADP sub acțiunea  $\text{PGG}_2$ , după incubarea plasmei bogate în trombocite cu microzomi din celulele fundice gastrice. Adaosul de  $\text{PGG}_2$  (50 ng) în cursul agregării trombocitelor induse *in vitro* de ADP (10  $\mu\text{g}$ ) are un efect redus asupra ritmului și gradului agregării. Este evident însă că se poate realiza o reversiune, dependentă de doză, a agregării trombocitare sub acțiunea  $\text{PGG}_2$  (25–50 ng) prin adaos de microzomi de celule fundice gastrice (100  $\mu\text{g}$ ) la plasma bogată în trombocite cu un minut înainte de adaosul de ADP [după Moncada și colab. (1212)].

către  $\text{PGG}_2$  a agregării trombocitare induse de ADP este dependentă de doză și de momentul acțiunii acestui endoperoxid. Smith și colab. (1574) consideră că  $\text{PGH}_2$  inhibă agregarea trombocitară ca urmare a transformării lui în  $\text{PGD}_2$ , dat fiind că în experiențe efectuate cu un analog sintetic al  $\text{PGH}_2$  [acidul (15S)-hidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -(metoximetano)-(5Z, 13E)-dienoic], care este stabil în plasma sanguină, s-a observat potențarea de către acest compus a agregării trombocitare la om și la iepure, indusă de ADP, atât atunci când ADP se adaugă în combinație cu el, cât și atunci când ADP se introduce după ce analogul prostaglandinic a produs agregarea trombocitelor (agregarea lor sub acțiunea acestui analog endoperoxidic este reversibilă). Cantități de ordin nanomolar de endoperoxizi prostaglandinici sînt eliberate în plasmă în cursul agregării trombocitare provocate de AA, collagen și A (1573, 1574). În plasmă ei sînt transformați rapid în  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGD}_2$  și, într-o măsură mai mică, în  $\text{PGF}_{2\alpha}$  [care au fost detectate în plasmă în cantități de același ordin în cursul acestui proces (372, 1278, 1573)]. S-a sugerat că endoperoxizii



prostaglandinici eliberați din țesuturile lezate (de exemplu, rinichiul) pot juca la om un rol însemnat atât în inițierea agregării trombocitare (1573), cât și în limitarea efectelor ei adverse prin rapida lor transformare în  $\text{PGD}_2$  (1754). În prezent, cel mai eficace dintre precursorii nestabili ai prostaglandinelor este socotit a fi PGX. Cu acest compus, inhibiția completă a agregării trombocitare induse poate fi obținută cu o concentrație de numai 2 ng/ml. El este de 20—30 ori mai eficace decât  $\text{PGE}_1$  și de 5—10 ori mai eficace decât  $\text{PGD}_2$  și are efecte identice asupra agregării trombocitare, indiferent dacă este indusă cu ADP, AA, A sau collagen (1212, 1575). Nu există în prezent date asupra mecanismului de acțiune a PGX ca agent inhibitor al agregării provocate a trombocitelor, dar judecând după rapiditatea acțiunii și spectrul larg al acesteia, care include numeroși agenți trombocitoagreganți, se poate presupune că, la fel ca  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGD}_2$ , PGX acționează prin stimularea AC trombocitare (1196, 1428). Figura 53 ilustrează durata scurtă a activității antitrombocitoagregante a PGX în cazul agregării trombocitare induse de AA. În legătură cu această activitate a PGX, este de menționat faptul că acțiunea AAS, care s-a dovedit a inhiba faza a doua a agregării trombocitare, este categoric corelată astăzi cu capacitatea lui de a inhiba activitatea ciclooxigenazică responsabilă de producerea endoperoxizilor prostaglandinici necesari pentru formarea tromboxanilor (686, 688, 1276, 1841), inhibiția acestei enzime influențând nivelul PGX intratrombocitar.

Administrată intravenos,  $\text{PGE}_1$  (1,6—3,2  $\mu\text{g/kg/min}$ ) inhibă formarea trombilor plachetari în arterele cerebrale la iepuri (492). La șobolani, agregarea trombocitară *in vivo* este inhibată de doze mari de  $\text{PGE}_1$  (2 mg/kg), administrată intravenos (313). Această prostaglandină a fost folosită cu efect pozitiv și pentru a împiedica tromboza intravasculară în cursul perfuziei cu sânge a splinei (214). La om, după administrarea intravenoasă a  $\text{PGE}_1$  (0,05—0,10  $\mu\text{g/kg/min}$ ), în perfuzie pe o durată de 30 minute, nu s-a putut constata vreo modificare a activității agregante a trombocitelor (295). Nu este exclus însă ca în cazul unor concentrații plasmatice mai mari,  $\text{PGE}_1$  să aibă efect inhibitor asupra agregării trombocitare la om, cu atât mai mult cu cât există unele observații care sugerează această posibilitate (1775).

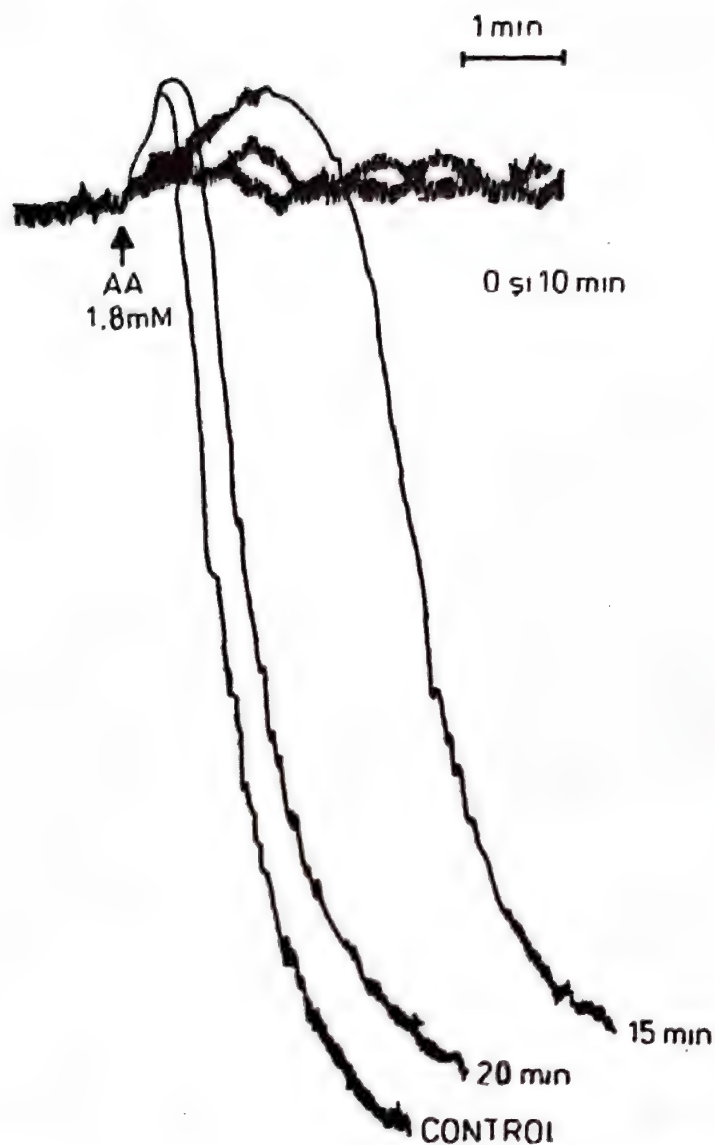


Fig. 53. Trasee suprapuse de agregare trombocitară care demonstrează dispariția spontană a activității antitromboagregantă a extractului de PGX în decurs de 0–20 minute la 22°C. Un extract eterat de PGX (corespunde la 100 ng de endoperoxid) în 0,05 M tampon Tris, pH 7,5, a fost lăsat la temperatura camerei, probe de câte 10 ng fiind testate la 0, 10, 15 și 20 minute pentru activitatea inhibitorie asupra agregării trombocitare induse cu AA (1,8 mM). Se poate vedea că activitatea antiagregantă a PGX dispăre în 10 minute de incubație la 22°C [după Moncada și colab. (1212)].

$\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  nu par a influența alți factori ai coagularii sanguine nici *in vitro*, nici *in vivo*. Așa cum a reieșit din experiențe efectuate pe șobolan, ele nu au acțiune tromboplastinică sau antitromboplastinică. Singurul efect demn de a fi consemnat este reducerea retractilității cheagului de către  $\text{PGE}_1$ , probabil ca urmare a acțiunii ei



asupra structurilor fibrilare contractile ale trombocitului (793, 958). Unele observații, potrivit cărora  $\text{PGE}_1$  scurtează timpul de coagulare a plasmei sanguine, citratată și dializată, în prezența  $\text{Ca}^{2+}$  într-o anumită concentrație (520), sînt controversate (958).

## Efecte metabolice

Într-o secțiune anterioară au fost prezentate date care atestă sau sugerează diversitatea interrelațiilor dintre prostaglandine și sistemul endocrin al organismului. Interrelațiile metabolice ale acestor compuși, realizîndu-se în mare măsură prin mediații endocrine, se extind asupra unor arii nu mai puțin diversificate (1836), dar investigația acestor arii este încă departe de a furniza informații la fel de cuprinzătoare ca acelea referitoare la alte sisteme funcționale ale organismului supuse acțiunii prostaglandinelor. În cele ce urmează se vor prezenta datele actuale privind efectele acestor compuși asupra metabolismelor lipidic, glucidic, proteic și nucleoproteic. Relațiile prostaglandinelor cu apa și electroliții din organism au fost discutate în secțiuni anterioare și nu se va reveni aici asupra lor.

### Metabolismul lipidic

$\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  s-au dovedit a avea însemnate acțiuni antilipolitice. Ele inhibă *in vitro* lipoliza atît în absența, cît și în prezența unor agenți stimulanți (de natură endocrină) ai acestui proces (161, 793, 1623, 1624). Acțiunea a fost evidențiată pe țesut adipos uman (155), țesut adipos de șobolan (1624, 1747), țesut adipos de iepure (226) și țesut adipos de cîine (158), folosindu-se concentrații foarte mici de prostaglandine (20—100 ng/ml), atît în cazuri în care lipoliza nu a fost stimulată (161), cît și în cazuri în care lipoliza a fost stimulată cu catecolamine (1623, 1624), ACTH și TSH (499, 1623, 1624), triiodotiroxină (1122), glucagon (1624), hormon de creștere (499), vasopresină și arginină (1747) și stimulare nervoasă sim-

patică (793—795). Acțiunea antilipolitică a  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  se asociază cu inhibiția creșterii nivelului de AMPc indusă de unii dintre hormonii enumerați (268, 405). Aceste observații au constituit argumente în sprijinul opiniei că  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  dețin un loc-cheie în mecanismele biochimice ale acestor hormoni (1623). Dat fiind că acțiunea inhibitorie a acestor compuși asupra lipolizei spontane sau provocate a fost evidențiată pe celule adipoase, albe și brune, izolate și incubate *in vitro* în prezența glucozei, s-a emis părerea că  $\text{PGE}_1$  acționează direct asupra adipocitului (referirile la  $\text{PGE}_2$  sînt mai puțin concludente în această privință) (499, 500). Există însă unele diferențe de opinie în privința sensibilității acestor două tipuri de celule față de  $\text{PGE}_1$ . Se pare că nivelurile plasmatice de acizi grași și glicerol la animalul intact reflectă mai curînd mobilizarea lor din adipocitele albe decît din cele brune și, în consecință,  $\text{PGE}_1$  pare a le influența în mai mare măsură pe cele dintîi (188). Prostaglandinele din seriile A și F nu influențează procesul lipolitic *in vitro* (161, 1154, 1624).

*In vivo*, efectele  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  asupra lipolizei sînt determinate de doză. În doze mici ( $0,2 \mu\text{g/kg/min}$ ),  $\text{PGE}_1$  stimulează lipoliza bazală la cîini anesteziați, ca și la cîini neanesteziați, producînd niveluri înalte de AG liberi în plasmă. Dat fiind că acest efect este anulat de substanțe  $\beta$ -adrenergoblocante, se consideră că el este mediat de sistemul nervos simpatic (159, 161, 291). Administrată pe aceeași cale, dar în doze mai mari ( $0,4$ — $1,6 \mu\text{g/kg/min}$ ),  $\text{PGE}_1$  are un efect contrar, adică inhibă lipoliza bazală (1623, 1624). Ea inhibă, de asemenea, lipoliza intensă prezentă la șobolanii cu diabet aloxanic (1643), ca și lipoliza indusă cu NA și cu teofilină (1226, 1316, 1496, 1594). Există însă o contradicție derutantă între aceste observații și cele obținute în experiențe *in vitro* pe țesut adipos epiploic de cîine. Astfel, s-a constatat că, *in vitro*,  $\text{PGE}_1$  în concentrații mici ( $0,1 \mu\text{g/ml}$ ) inhibă (nu stimulează!) lipoliza bazală în acest țesut, în timp ce în concentrații mari o stimulează (nu o inhibă!) (296). Mai mult, s-a observat că acțiunea lipolitică a  $\text{PGE}_1$  *in vitro* asupra acestui țesut adipos nu este abolită de agenți  $\beta$ -adrenergoblocanți și că posibilitatea ca ea să inhibe eliberarea de glicerol provocată de NA se limitează la aproximativ 50% din experiențe. Pe baza cunoștințelor actuale, sînt de luat în considerație doar două alternative în explicarea acestor discrepanțe



de acțiune a  $PGE_1$ . Prima explicație ar fi aceea că, *in vitro*,  $PGE_1$  acționează direct asupra lipocitului, efectul avînd un anumit sens în funcție, probabil, de tipul de prostaglandină, pe cînd *in vivo*  $PGE_1$  acționează prin intermediari, cum ar fi sistemul nervos simpatic sau anumiți hormoni, ceea ce poate schimba nu numai intensitatea, ci și sensul acțiunii. Cea de-a doua explicație ar fi aceea că țesutul răspunde la acțiunea  $PGE_1$  în mod diferit, în funcție de specia animală și chiar în funcție de zona organismului din care el provine (793, 795). În această ordine de idei sînt de menționat, de exemplu, unele observații contradictorii rezultînd din experiențe pe șobolani. Unii cercetători (181) au găsit că  $PGE_1$  ( $5,6 \mu\text{g/ml}$ ), administrată intravenos la aceste animale, fie că ele sînt în stare de nutriție normală, fie că sînt în stare de denutriție, inhibă lipoliza bazală și lipoliza provocată prin NA, ACTH sau expunere la frig, în timp ce alte date (991) arată că această prostaglandină inhibă, atît *in vivo*, cît și *in vitro*, lipoliza bazală la șobolani denutriți, contradicție care ar putea fi explicată prin diferențe biologice între rase de șobolani. Se pare totuși că, în general,  $PGE_1$  nu influențează lipoliza din stările de denutriție, spre deosebire de acidul nicotinic care inhibă lipoliza indiferent de starea de nutriție a organismului (154, 181, 1643).  $PGA_1$ , care are, la fel ca și  $PGE_1$ , efect hipotensor, produce, de asemenea, creșterea nivelului de AG liberi în plasmă la cîine (162), dar numai după doze foarte mari ( $20 \mu\text{g/kg}$ ), de ordinul acelor care în cazul  $PGE_1$  au efect inhibitor și nu stimulant asupra lipolizei la aceste animale.

$PGE_1$  ( $1 \mu\text{g/ml}$ ) inhibă *in vitro* lipoliza indusă de NA în țesutul adipos subcutanat uman (153, 155) și țesutul adipos epiploic uman provenind de la ambele sexe (294, 1189). La fel ca și la cîine și șobolan, *in vivo*  $PGE_1$  ( $32-580 \text{ ng/kg/min}$ ) are asupra lipolizei la om un efect contrar aceluia pe care îl are *in vitro*: o stimulează și produce creșterea nivelurilor plasmatice de AG liberi și glicerol (156, 292). Este de presupus că, la fel ca la cîine, dozele mari de  $PGE_1$  ar putea inhiba lipoliza *in vivo* la om (292) și că, în timp ce în doze mici ea acționează prin mediație simpatică, în doze mari ar putea acționa direct asupra celulei adipoase.

S-a afirmat mai înainte că  $PGE_1$  și  $PGE_2$  sînt socotite a fi componente ale mecanismului prin care își desfășoară



efectele metabolice unui hormon glandular (1623). În acest context, trebuie remarcat că în cursul incubăției țesutului adipos epididimal (1541) sau a celulelor adipoase epididimale izolate de șobolan (329) se eliberează prostaglandine, proces pe care adaosul unor hormoni glandulari și stimularea simpatică (biochimică) îl activează (1541). Fără îndoială, acest proces este dependent de disponibilitatea de AA, a cărei sursă principală este constituită, în special, de fosfolipidele din membrana adipocitului și, mai puțin, de lipidele neutre ale acestuia (329, 407). [În cursul lipolizei, AA este prezent printre AG eliberați (329) și, mai mult, în celulele adipoase a fost pusă în evidență o fosfolipază A AMPc-dependentă (325).] Acestea sînt elementele unui mecanism de reglare a lipolizei prin cooperarea dintre prostaglandine și unui hormon, de felul NA și al altor hormoni adipokinetici. Aceștia stimulează AC din membrana adipocitului și provoacă astfel creșterea concentrației intracelulare de AMPc, care activează lipaza trigliceridică și fosfolipaza A. Cea dintîi dintre aceste enzime, activată, hidrolizează trigliceridele eliberînd acizii grași ai acestora (inclusiv AA), care devin sursa de energie metabolică. Cea de-a doua dintre aceste enzime, activată, atacă fosfolipidele membranei celulare, eliberînd AA, care intră în procesul de biosinteză a prostaglandinelor. În sfîrșit, acestea acționează printr-o inhibiție competitivă cu diferiți hormoni lipolitici (un mecanism de *feed-back* negativ) la nivelul sistemului AC-AMPc-FDE din membrana adipocitului (fig. 54). În acest sistem, AC pare a fi punctul de impact al prostaglandinelor, fapt sugerat de observația că  $PGE_1$  și  $PGE_2$  inhibă acumularea de AMPc în adipocite, dar nu diminuează efectul lipolitic al AMPc și al analogului său dibutirilic exogeni (1622). Această ipoteză este concordantă cu suprimarea de către  $PGE_1$  a efectului stimulant al catecolaminelor asupra conținutului de AMPc al celulelor adipoase (270, 500, 1121). [Se presupune că, în această acțiune,  $PGE_1$  interceptează cuplarea ATP la AC (1642).] Ea nu poate fi însă extinsă la alte tipuri de celule, pentru că este contrazisă de creșterea concentrației de AMPc provocată de  $PGE_1$  în celulele pulmonare, splenice, cerebrale, renale, diafragmatice și chiar în adipocitele brune (în acest din urmă caz, în absența unui hormon lipolitic) (268, 169, 271). [Interacțiunile prostaglandinelor cu sistemul intracelular AC-AMPc-FDE au fost prezentate pe larg într-o secțiune anterioară.] Pe de altă



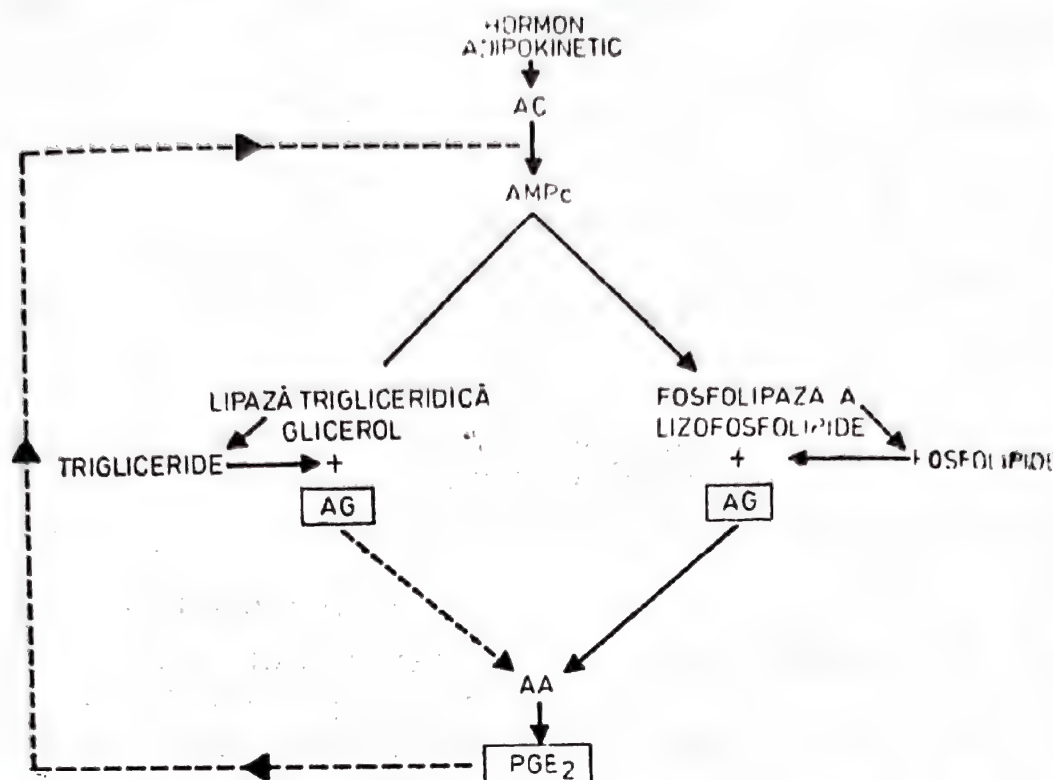


Fig. 54. Schema mecanismului de reglare a lipolizei în adipocite de către prostaglandine și hormoni adipokinetici [după Dalton și Hope (407)].

parte, sînt de semnalat încă două observații care nu pot fi încadrate în mecanismul de reglare a lipolizei, schematizat mai înainte. Prima observație este aceea că la șobolani în carență de AGE lipoliza este activată (fapt explicabil prin carența de prostaglandine consecutivă carenței de AGP) (161, 597, 992). Cea de-a doua observație se referă la faptul că la aceste animale semnele de carență de AGE nu dispar nici chiar după administrarea prelungită de  $PGE_1$  (161).

Așadar, ipoteza de mai sus nu este suficient de cuprinzătoare pentru a explica toate observațiile de pînă acum cu privire la implicațiile prostaglandinelor în lipoliză. Experiențele în care s-a folosit IM în scopul obținerii de informații suplimentare, indirecte, asupra prezenței și rolului prostaglandinelor în țesuturile adipoase au oferit, de asemenea, rezultate într-o anumită măsură contradictorii și derutante. Astfel, în timp ce unii cercetători (821) au raportat că IM mărește eliberarea de glicerol și AG din celulele adipoase izolate de șobolan stimulate prin NA și ACTH (ceea ce constituie o dovadă indirectă în favoarea rolului modulator al prostaglandinelor endogene în metabolismul lipidic), alți

cercetători (501) nu au confirmat aceste rezultate în experiențe similare. Mai mult, Dalton și Hope (406) au constatat că ritmurile de mobilizare a glicerolului și AG din adipocite de șobolan izolate nu sînt afectate nici de preincubația lor cu un alt inhibitor al biosintezei de prostaglandine, și anume AET. Oricum, dacă prostaglandinele joacă un rol modulator în lipoliză *in vivo*, experiențele indirecte *in vitro* nu-l confirmă, dar acest fapt nu exclude un astfel de rol, cu atît mai mult cu cît *in vivo*, pe lîngă un efect direct asupra adipocitelor și a altor tipuri de celule din țesuturile adipoase, prostaglandinele pot acționa și indirect prin modificarea debitului sanguin în aceste țesuturi (241) sau prin influențarea acțiunii altor agenți lipokinetici endogeni.

În ceea ce privește rolul prostaglandinelor într-un alt compartiment important al metabolismului lipidic, și anume steroidogeneza, el a fost prezentat pe larg în cîteva secțiuni precedente, ceea ce face de prisos revenirea asupra acestei probleme în acest loc.

### Metabolismul glucidic

În experiențe *in vitro*, efectuate pe țesut adipos de șobolan,  $PGE_1$  s-a dovedit a avea efecte insulinomimetice: ea stimulează încorporarea și oxidarea glucozei cu formare de AG (657) și glicogen (1748) și, de asemenea, stimulează sinteza de trigliceride din glucoză și acetat (161, 657, 1748). Nu se poate preciza însă dacă aceste efecte reflectă o acțiune directă sau o acțiune derivată din acțiunea ei antilipolitică (sau lipolitică) (161, 1154).

*In vivo*,  $PGE_1$  administrată intravenos are *per se* un efect hiperglicemiant la cîine (159), dar ea nu influențează hiperglicemia indusă cu A la acest animal (159, 1621). De asemenea, efectul  $PGE_1$  asupra glicemiei la cîine este suprimat de medulosuprarenalectomie (161). Pentru aceste motive, se consideră că acțiunea hiperglicemiantă a  $PGE_1$  *in vivo* este mediată de o eliberare secundară de catecolamine (161), ceea ce permite să se facă în acest caz o analogie între mecanismul de acțiune al prostaglandinelor din seria E și acela al altor substanțe hipotensoare (1502).  $PGE_1$  are efect hiperglicemiant și la iepure, cobai și șobolan (1154,

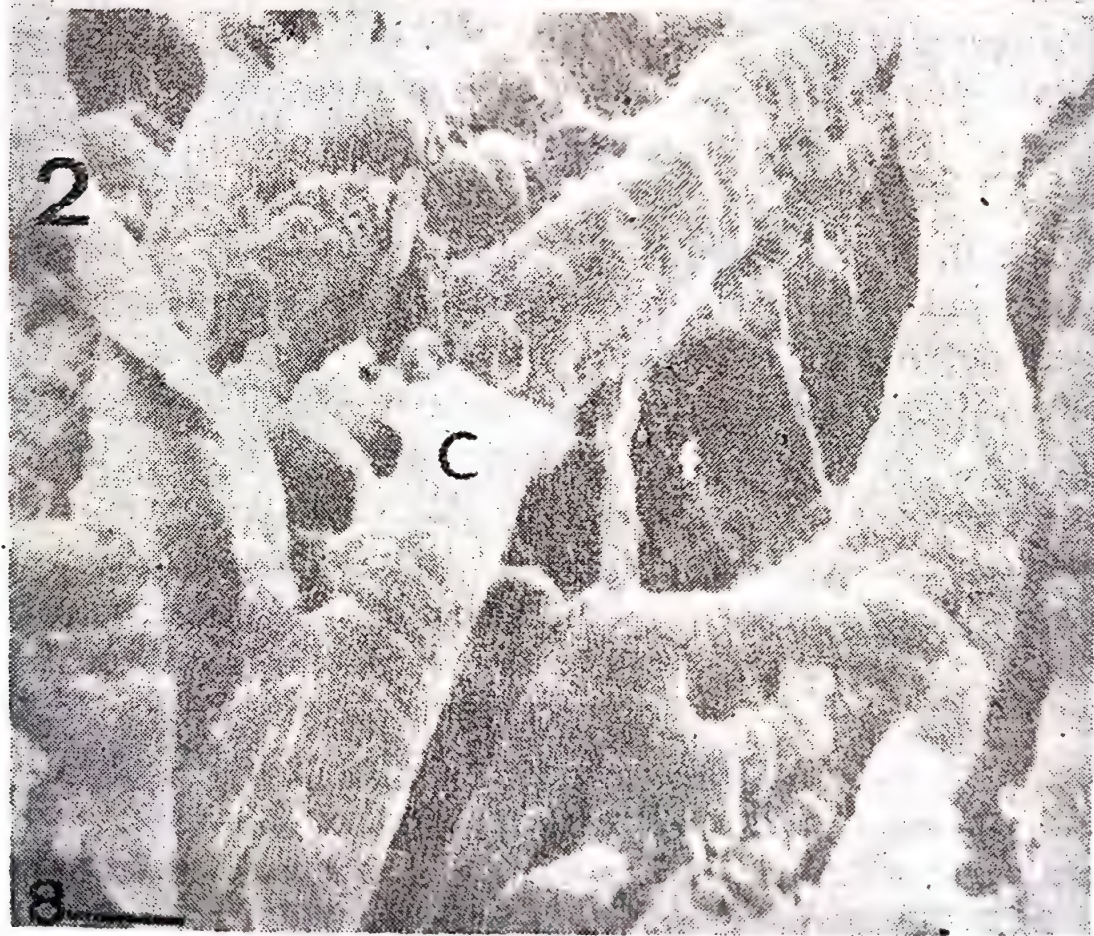
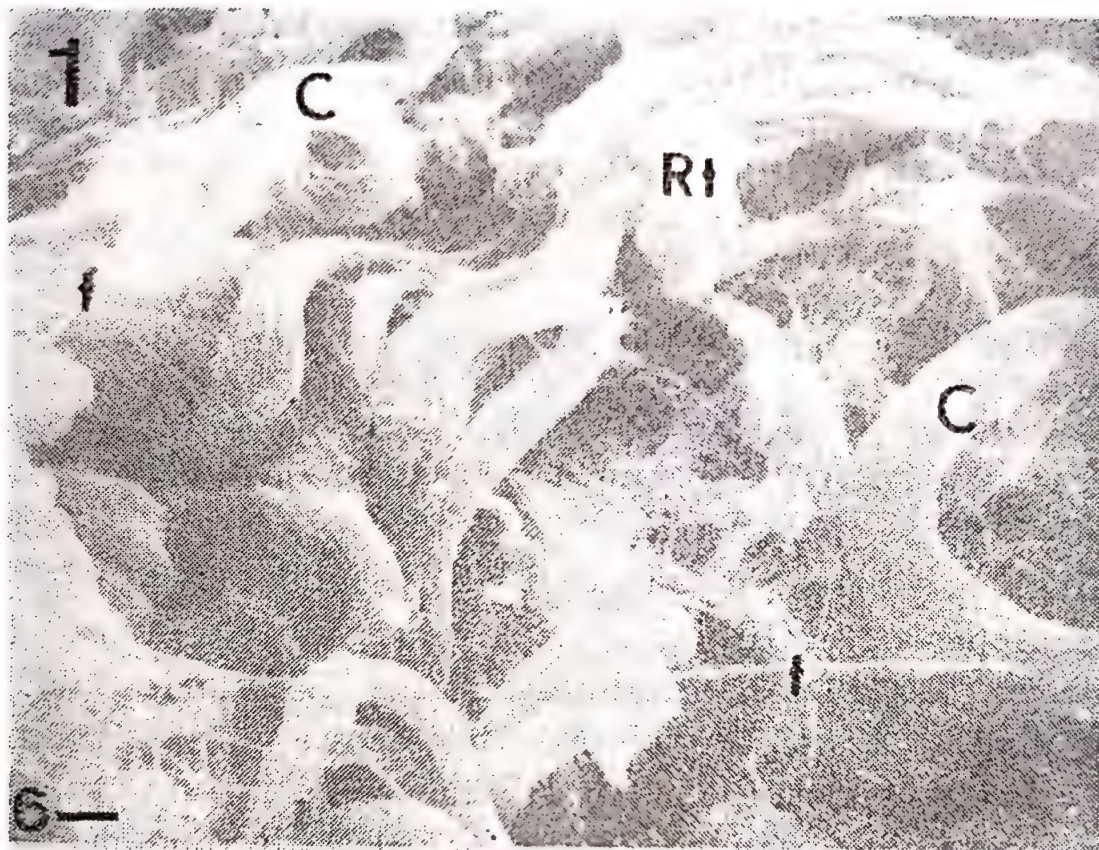


1316, 1502). Administrarea ei intravenoasă nu modifică însă insulinemia (1156). Potrivit unor investigații clinice, nici  $\text{PGA}_1$  nu influențează insulinemia (și, implicit, glicemia) la om (1834).

### Metabolismul proteic și nucleoproteic

S-a observat că  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  scurtează timpul de vindecare a plăgilor și stimulează încorporarea de  $(^3\text{H})$ -leucină,  $(^3\text{H})$ -timidină,  $(^3\text{H})$ -uridină și  $(^3\text{H})$ -prolină în țesuturile cicatriceale la șobolan, în timp ce  $\text{PGF}_{2\alpha}$  le inhibă (1103, 1100). De asemenea,  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  activează biosinteza de collagen, așa cum arată intensificarea hidroxilării  $(^{14}\text{C})$ -prolinei și a  $(^{14}\text{C})$ -lizinei de către aceste prostaglandine în celulele epidermice (224) și influențează în sens pozitiv biosinteza de proteine, ARN, și ADN în tegumentele de șobolan (1102), șoarece (1096) și om (463) după injecție intradermică. Desfășurarea activării biosintezei de ADN de către  $\text{PGE}_2$  este surprinzător de asemănătoare cu aceea a activării sintezei de ADN de către radiația ultravioletă (496, 609, 1152), ceea ce ar putea însemna că  $\text{PGE}_2$  este mediatorul chimic al acțiunii acestei radiații asupra sintezei de ADN (496), dacă nu s-ar fi constatat că IM, aplicat local, reduce intensitatea eritemului provocat de radiația ultravioletă, dar nu influențează modificarea indusă de această radiație în sinteza de ADN chiar după aplicări repetate (1584).  $\text{PGF}_{2\alpha}$  are efect opus asupra sintezei de collagen și a încorporării aminoacizilor menționați mai sus în celulele epidermice (1102). Figura 55 ilustrează modificările provocate de  $\text{PGE}_2$  și  $\text{PGF}_{2\alpha}$  în rețeaua de collagen din pielea de șobolan. Derivații metilici ai  $\text{PGE}_2$ , de felul  $(15\text{S})$ -15-metil- $\text{PGE}_2$ , administrați pe diverse căi, au o acțiune mai rapidă, mai puternică și de mai lungă durată decât  $\text{PGE}_2$  asupra sintezei de ADN (1096). *In vitro*, are loc o stimulare evidentă a sintezei de ADN în culturi de







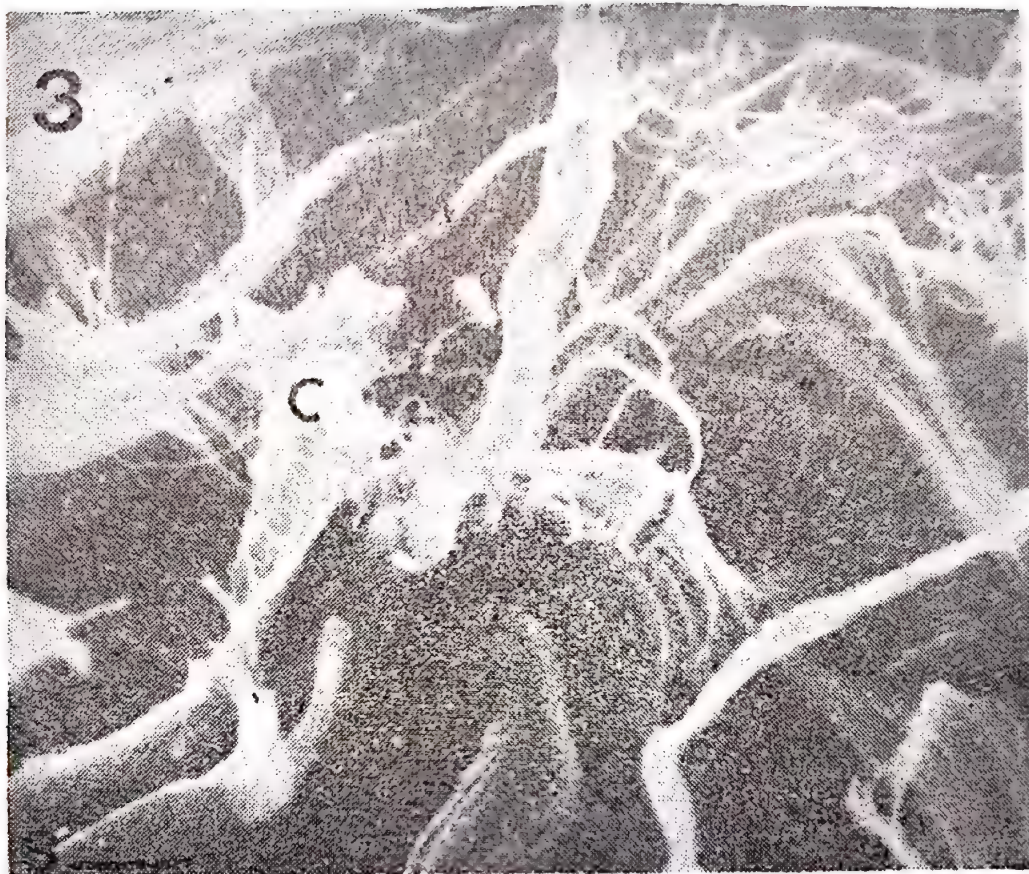


Fig. 55. Microscopie electronică de baleiaj a rețelei de collagen din tegument de șobolan. 1. Animal de control prezentînd fibre de collagen (*C*) și fibrile de collagen (*f*), cu aspect pleiomorfic, dispuse într-o rețea bine dezvoltată (*Rf*) (X 600). Bar=10  $\mu$ m. 2. Animal tratat cu  $\text{PGE}_2$  prezentînd fibre de collagen hipertrofiat (*C*) cu suprafața „gofrată” și fibrile de collagen (*f*) alungite, subțiri, plasate între fibrele de collagen (X 800). Bar = 10  $\mu$ m. 3. Animal tratat cu  $\text{PGF}_{3\alpha}$ , prezentînd fibre de collagen (*C*) mai mici și degradate și puține fibrile de collagen (*f*) între fibrele de collagen (X 800). Bar = 10  $\mu$ m (după Lupulescu (1102)).

celule epidermice de șoarece chiar înainte de a fi trecut 60 minute de incubare a lor în prezența  $\text{PGE}_1$  (137). Este greu de explicat stimularea biosintezei de ADN de către  $\text{PGE}_1$  și  $\text{PGE}_2$  pe baza modificărilor induse de aceste prostaglandine în concentrația tisulară de AMPc, pentru că s-a constatat că ele produc o acumulare de AMPc în celulele epidermice (6) și că nivelurile ridicate de AMPc în aceste celule deprimă sinteza de ADN (și nu o stimulează) (1384, 1851).

# BIBLIOGRAFIE

1. ABDEL-AZIZ, A., *Eur. J. Pharmacol.*, 1974, 25, 226.
2. ABDULLA, Y. H., *J. Atheroscler. Res.*, 1969, 9, 171.
3. ABDULLA, Y. H., MACFARLANE E., *Biochem. Pharmacol.*, 1971, 20, 1726.
4. ABRAHAMSSON, S., *Acta Crystallog.*, 1963, 16, 409.
5. ACRITOPOULOU, S., HARESIGN W., FOSTER J. P., LAMMING G. E., *J. Reprod. Fert.*, 1977, 49, 337.
6. ADACHI, K., YOSHIKAWA K., HALPRIN K. M., LEVINE V., *Brit. J. Dermatol.*, 1975, 92, 381.
7. ADAMS, W. M., WAGNER W. C., *Biol. Reprod.*, 1970, 3, 223.
8. ADAMSON, U., ELLIASSON R., WIKLUND B., *Acta Physiol. Scand.*, 1967, 70, 451.
9. AGARWAL, K. G., STEINER M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1976, 69, 962.
10. AHN, C. S., ROSENBERG I. N., *Endocrinology*, 1970, 86, 396.
11. AHRÉN, D. G., DOWLING D. T., *Biochim. Biophys. Acta*, 1970, 210, 456.
12. AHRÉN, D. G., DOWLING D. T., *Biochim. Biophys. Acta*, 1970, 210, 465.
13. AHRÉN, D. G., DOWLING D. T., *Fed. Proc.*, 1970, 29, 854.
14. AIKEN, J. W., *Nature, London*, 1972, 240, 21.
15. AIKEN, J. W., *Nature, London*, 1972, 240, 37.
16. ALLEN, J. E., RASMUSSEN H., *Science*, 1971, 174, 512.
17. ALLEN, J. E., VALERI C. R., *Arch. Int. Med.*, 1974, 133, 86.
18. ALM B., EFENDIC S., LÖW H., *Hormone Metab. Res.*, 1970, 2, 142.
19. ALPERT, J. S., HAYNES F. W., KNUTSON P. A., DALEN J. E., DEXTER L., *Prostaglandins*, 1973, 3, 759.
20. ALSAT, E., CEDARD L., *Prostaglandins*, 1973, 3, 145.
21. AL-TAI, S. A., GRAHAM J. P. D., *Brit. J. Pharmacol.*, 1972, 44, 699.



22. ALTURA, B. M., *Experientia*, 1970, 26, 1089.
23. ALTURA, B. M., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, New York, 1975, 148, 1031.
24. ALTURA, B. M., *Artery*, 1976, 2, 18.
25. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 1698.
26. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., *Amer. J. Physiol.*, 1971, 220, 938.
27. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., *Microvasc. Res.*, 1974, 7, 145.
28. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., *Amer. J. Physiol.*, 1975, 228, 1615.
29. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., *Fed. Proc.*, 1976, 35, 2360.
30. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, New York, 1976, 151, 752.
31. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., *Circulatory Shock*, 1976, 3, 169.
32. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., *Artery*, 1977, 3, 72.
33. ALTURA, B. M., ALTURA B. T., WALDEMAR Y., *Artery*, 1976, 2, 326.
34. ALTURA, B. M., EDGARIAN H., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, New York, 1976, 152, 334.
35. ALTURA, B. M., EDGARIAN H., ALTURA B. T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1976, 197, 352.
36. ALTURA, B. M., MALAVIYA D., REICH C. F., ORKIN. L. R., *Amer. J. Physiol.*, 1972, 222, 315.
37. AMBACHE, N., *J. Physiol.*, London, 1955, 129, 65.
38. AMBACHE, N., *J. Physiol.*, London, 1957, 135, 114.
39. AMBACHE, N., *J. Physiol.*, London, 1959, 146, 255.
40. AMBACHE, N., *Biochem. Pharmacol.*, 1963, 12, 421.
41. AMBACHE, N., BRUMMER H. C., ROSE J. C., WHITING J., *J. Physiol.*, London, 1966, 185, 77P.
42. AMBACHE, N., FREEMAN M. A., *J. Physiol.*, London, 1968, 199, 705.
43. AMBACHE, N., REYNOLDS M., *J. Physiol.*, London, 1960, 154, 40P.
44. AMBACHE, N., REYNOLDS M., *J. Physiol.*, London, 1961, 159, 63P.
45. AMBACHE, N., ZAR M. A., *J. Physiol.*, London, 1970, 210, 761.
46. AMER, M. A., MARQUIS N. R., in *Prostaglandins in Cellular Biology* (Ramwell P. W., Pharriss B. B.), Plenum Press, New York, 1972, p. 93.
47. ANDERSEN, N. H., *J. Lipid Res.*, 1969, 10, 316.
48. ANDERSEN, N. H., *Ann. New York Acad. Sc.*, 1971, 180, 104.

1798. WEBER, P. C., LARSSON C., ÄNGGÅRD E., HAMBERG M., COREY E. J., NICOLAOU K. C., SAMUELSSON B., *Circulation Res.*, 1976, 39, 868.
1799. WEBER, P. C., LARSSON C., HAMBERG M., ÄNGGÅRD E., COREY E. J., SAMUELSSON B., *Clin. Sc. Mol. Med.*, 1976, 51, 271S.
1800. WEBER, P. C., LARSSON C., SCHERER B., *Nature, London*, 1977, 266, 65.
1801. WEBER, P. C., SCHERER B., LARSSON C., *Eur. J. Pharmacol.*, 1977, 41, 329.
1802. WECHSUNG, E., HOUVENAGHEL A., *Zbl. Vet. Med. A.*, 1975, 22, 684.
1803. WECHSUNG, E., HOUVENAGHEL A., *Arch. Int. Physiol. Biochim., Liège*, 1976, 84, 901.
1804. WEEKS, J. R., *Arch. Pharmacol.*, 1971, 296, 347.
1805. WEEKS, J. R., *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1972, 12, 317.
1806. WEEKS, J. R., CHANDRA SEKHAR N., DUCHARMÉ D. W., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1969, 21, 103.
1807. WEINER, R., KALEY G., *Amer. J. Physiol.*, 1969, 217, 563.
1808. WEINHEIMER, A. J., SPRAGGINS R. L., *Tetrahedron Lett.*, 1969, 5185.
1809. WEINSHILBOUM, R., THOA N. B., JOHNSON D. G., KOPIN I. J., AXELROD J., *Science*, 1971, 174, 1349.
1810. WEINSTEIN, H., *Int. J. Quant. Chem. Quant. Biol.*, 1975, 2, 59.
1811. WEIR, E. K., REEVES J. T., GROVER R. F., *Prostaglandins*, 1975, 10, 683.
1812. WEISS, J. H., *New Engl. J. Med.*, 1975, 293, 531.
1813. WELCH, R. A. S., FROST O. L., BERGMAN M., *New Zeel. Med. J.*, 1973, 78, 365.
1814. WENNMAALM, Å., *Acta Physiol. Scand.*, 1971, 82, Suppl. 365, 1.
1815. WENNMAALM, Å., *Acta Biol. Med. Germ.*, 1976, 35, 1127.
1816. WENNMAALM, Å., *Acta Physiol. Scand.*, 1977, 100, 115.
1817. WENTZ, A. C., JONES G. S., *Fert. Steril.*, 1973, 24, 569.
1818. WESSON, L. G., ANSLOW W. P., RAISZ L. G., BOLOMEY A. A., LADD M., *Amer. J. Physiol.*, 1950, 162, 667.
1819. WESTURA, E. E., KANNEGIESSER H., O'TOOLE J. D., LEE J. B., *Circulation Res.*, 1970, 26/27, Suppl. 1, 131.
1820. WHITTLE, B. J. R., *Eur. J. Pharmacol.*, 1970, 40, 233.
1821. WHITTLE, B. J. R., *Brit. J. Pharmacol.*, 1977, 60, 455.
1822. WICKS, T. C., ROSE J. C., JOHNSON M., RAMWELL P. W., KOT P. A., *Circulation Res.*, 1976, 38, 167.
1823. WICKS, T. C., RAMWELL P. W., ROSE J. C., KOT P. A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1977, 201, 417.



1824. WIEST, W. G., FORBES T. R., *Endocrinology*, 1964, 74, 149.
1825. WIEST, W. G., KIDWELL R., in *The Gonads* (McKerns K.), Appleton-Crofts, New York, 1969, p. 295.
1826. WILKS, J. W., WENTZ A. C., JONES G. S., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 37, 469.
1827. WILLIAMS, K. I., *Brit. J. Pharmacol.*, 1973, 47, 628P.
1828. WILLIAMS, K. I., SNEDDON J. M., HARNEY P. J., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1974, 26, 207.
1829. WILLIAMSON, H. E., BOURLAND W. A., MARCHAND G. R., FARLEY D. B., VAN ORDEN D. E., *Prostaglandins*, 1974, 8, 297.
1830. WILLIAMSON, H. E., BOURLAND W. A., MARCHAND G. R., FARLEY D. B., VAN ORDEN D. E., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, New York, 1975, 150, 104.
1831. WILLIS, A. L., COMAI K., KUHN D. C., PAULSRAD J., *Prostaglandins*, 1974, 8, 509.
1832. WILLIS, A. L., VANE F. M., KUHN D. C., SCOTT C. G., PETRIN M., *Prostaglandins*, 1974, 8, 453.
1833. WILLIS, L. R., LUDENS J. H., HOOK J. B., WILLIAMSON H. E., *Amer. J. Physiol.*, 1969, 217, 1.
1834. WILSON, D. E., LEVINE R. A., *Gastroenterology*, 1969, 56, 1268.
1835. WILSON, D. E., PHILLIPS C., LEVINE R. A., *Gastroenterology*, 1971, 61, 201.
1836. WILSON, D. E., *Arch. Int. Med.*, 1974, 133, 29.
1837. WILSON, D. E., EL-HINDI S., TAO P., POPPE L., *Prostaglandins*, 1975, 10, 581.
1838. WILSON, L., BUTCHER R. L., CENEDELLA R. J., INSKEEP E. K., *Prostaglandins*, 1972, 7, 183.
1839. WILSON, L., CENEDELLA R. J., BUTCHER R. L., INSKEPP E. K., *J. Anim. Sc.*, 1972, 34, 93.
1840. WIQVIST, N., BÉGUIN F., BYGDEMAN M., TOPPOZADA M., in *Prostaglandins-Clinical Applications in Human Reproduction* (Southern E. M.), Futura Publishing Company, New York, 1972 p. 295.
1841. WIQVIST, N., BYGDEMAN M., *Lancet*, 1970, 2, 716.
1842. WIQVIST, N., BYGDEMAN M., GREEN K., LUNDSTROM V., *Acta Obstet. Gynecol., Scand.*, 1975, 37, Suppl., 7.
1843. WIQVIST, N., BYGDEMAN M., TOPPOZADA M., *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1971, 30, 381.
1844. WOLFE, L. S., PACE-ASCIAC C., *Science*, 1977, 197, 407.
1845. WOLFE, L. S., SHULMAN N. R., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1969, 35, 265.

1846. WONG, P. Y. K., TERRAGNO N. A., TERRAGNO D. A.,  
MCGIFF J. C., *Physiologist*, 1975, 18, 455A.
1847. WRIGHT, E. M., *Brain Res.*, 1972, 44, 207.
1848. YANG, N. S. T., MARSH J. M., LEMAIRE W. J., *Prostaglandins*,  
1973, 4, 395.
1849. YANKEE, E. W., BUNDY G. L., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94,  
3651.
1850. YANKEE, E. W., LIN C. H., FRIED J., *J. Chem. Soc. Chem.*  
*Commun.*, 1972, 35, 1120.
1851. YOSHIKAWA, K., ADACHI-HALPRIN K. M., LEVINE V.,  
*Brit. J. Dermatol.*, 1975, 93, 29.
1852. YOUNG, J. S., DEMARTINI J. D., *Calif. Fish Game*, 1970, 56,  
298.
1853. YUE, D. K., SMITH I. D., TURTLE J. R., SHEARMAN R. P.,  
*Prostaglandins*, 1974, 8, 387.
1854. ZALKIN, H., TAPPEL A. L., CALDWELL K. A., DHIBKO S.,  
DESAI I. D., HOLLIDAY T. A., *J. Biol. Chem.*, 1962, 237,  
2678.
1855. ZEROBIN, K., JÖCHLE W., STEINGRUBER CH., *Prosta-*  
*glandins*, 1973, 4, 891.
1856. ZIJLSTRA, W. G., BRUNSTING J. R., TEN HOOR R., VER-  
GROESEN A. J., *Eur. J. Pharmacol.*, 1972, 18, 391.
1857. ZIMMERMAN, B. G., RYAN M. J., GOMER S., KRAFT E.,  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1973, 187, 315.
1858. ZINS, G. R., *Amer. J. Med.*, 1975, 58, 14.
1859. ZOR, U., BLOOM G., LOWE I. P., FIELD J. B., *Endocrinology*,  
1969, 84, 1082.
1860. ZOR, U., KANEKO T., SCHNEIDER H. P. G., MCCANN S. M.,  
FIELD J. B., *J. Biol. Chem.*, 1970, 245, 2883.
1861. ZOR, U., KANEKO T., SCHNEIDER H. P. G., MCCANN S. M.,  
LOWE I. P., BLOOM G., BORLAND B., FIELD J. B., *Proc.*  
*Nat. Acad. Sc. U. S. A.*, 1969, 63, 918.
1862. ZOR, U., LAMPRECHT S. A., KANEKO T., SCHNEIDER H.  
P. G., MCCANN S. M., FIELD J. B., TSAFRIRI A., LIND-  
NER H. R., *Adv. Cyclic Nucleotide Res.*, 1972, 1, 503.
1863. ZUSMAN, R. M., *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, 1096.
1864. ZUSMAN, R. M., CALDWELL B. V., MULROW P. J., SPEROFF  
L., *Prostaglandins*, 1973, 3, 679



## ÎN LOC DE ÎNCHEIERE

La o carte despre prostaglandine nu se poate face o încheiere, ci se poate face numai un *addendum*, pentru că, de foarte mulți ani, ritmul descoperirilor și al acumulărilor de date în acest domeniu continuă să fie extraordinar.

Perioada de trei ani care s-a scurs de la depunerea manuscrisului și pînă la apariția acestei cărți nu dezmente această afirmație și nici afirmațiile făcute în primul ei capitol.

Astfel, în 1979, Needleman și echipa lui au publicat date despre existența unui nou endoperoxid prostaglandinic ( $\text{PGH}_3$ ) și a unui nou tromboxan ( $\text{TxA}_3$ ), iar în 1980 Hammarström a reușit să demonstreze că 15-hidroperoxitromboxanul  $\text{A}_2$  are efecte biologice cu mult mai puternice decît omologul său ( $\text{TxA}_2$ ) și endoperoxidul precursor ( $\text{PGG}_2$ ).

Numeroase date noi au fost publicate asupra metabolismului și funcțiunilor tromboxanilor și prostaciclinei în țesutul miocardic, țesutul renal, țesutul uterin și țesutul osos, datorate echipelor lui Needleman (1978), Nowak (1979, 1980) și Lerner (1979, 1980).

O largă deschidere a avut loc în acest răstimp în cercetările menite a detecta prezența prostaglandinelor în regnul vegetal. Lucrări ale echipei lui Axelrod (1978), ale lui Groenenwald și Visser (1978) și ale echipei lui Parnesyan (1979) au demonstrat existența unui sistem enzimatic capabil să convertească acidul arahidonic în prostaglandine în fructele a numeroase plante, printre care și soia.  $\text{PGA}_1$  și  $\text{PGB}_1$  au fost evidențiate recent pînă și în banala *Allium cepa* (Attrep și colab., 1980). Au început, astfel, să se contureze elemente noi în înțelegerea acțiu-



nilor farmacodinamice ale unor preparate din diverse organe ale plantelor.

Însă, cel mai impresionant progres a fost făcut în acest răstimp în stabilirea unor implicații ale prostaglandinelor în patologie și terapeutică. În acest domeniu s-a produs în ultimii trei ani o formidabilă explozie de informații. Prostaglandinele par a nu lipsi din mecanismul patogenetic al nici uneia dintre bolile cu largă răspîndire. Date recente converg către ideea de a plasa prostaglandinele în centrul mecanismelor patogenice ale multor afecțiuni, cum sînt: ateroscleroza, hipertensiunea arterială, aritmiile cardiace, trombozele intravasculare, astmul bronșic, ulcerul gastric, disfuncțiile hepatobiliare, scleroza renală, sindromul nefrotic, bolile autoimune, glaucomul, procesele inflamatorii, diabetul, obezitatea, unele discrazii sanguine, unele tulburări neuropsihice, unele perturbații ale procesului de reproducere, cancerul. Avem cunoștința de cel puțin 100 lucrări publicate în acest răstimp privind rolul prostaglandinelor în creșterea neoplazică și în procesele în corelație cu aceasta. (Și este neîndoielnic că noi nu putem avea cunoștința de toate lucrările cu acest subiect care au fost publicate în acest scurt interval.)

De asemenea, succese importante au încununat în ultimii ani eforturile a numeroase grupuri de cercetători de a sintetiza prostaglandine și a descoperi analogi prostaglandinici cu acțiuni mai puternice și mai selective decât au compușii naturali corespunzători, ceea ce a lărgit mult sfera aplicațiilor practice ale prostaglandinelor. O gamă largă de inhibitori și activatori ai enzimelor complexului sintetazei prostaglandinice și ai enzimelor responsabile de degradarea prostaglandinelor a fost studiată pentru acțiunea lor specifică și foarte mulți dintre ei au fost introduși recent în terapeutică.

În ultimii 3—4 ani, anual au avut loc cîteva conferințe internaționale asupra prostaglandinelor. Și este semnificativ faptul că volumul lucrărilor prezentate a fost extraordinar în majoritatea acestor reuniuni științifice. De exemplu, cea de a IV-a Conferință Internațională asupra Prostaglandinelor, care s-a ținut la Washington în 1979, și-a publicat lucrările la Raven Press din New York în 1980 în trei volume însumînd 2000 pagini. (Este interesant de semnalat că aceeași editură publicase în 1978 alte trei volume despre prostaglandine însumînd aproape 1000





pagini în aceeași serie — *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research* — în care a publicat lucrările conferinței amintite de la Washington.)

Un alt fapt, poate chiar mai semnificativ, este acela că Indexul Bibliografic asupra Prostaglandinelor, publicat de *Medical Documentation Service* de pe lângă *College of Physicians* din Philadelphia, care este recunoscută ca cea mai completă lucrare de acest tip, a ajuns în suplimentul său din 1979 (nr. 4), apărut la începutul anului 1980, la mai mult de 6400 titluri de lucrări publicate cu acest subiect, ceea ce justifică pe deplin afirmația (numai aparent publicitară) a editorilor acestui index bibliografic că prostaglandinele sînt „one of the fastest growing subjects in experimental medicine“.

Iată de ce, la o carte despre prostaglandine nu se poate face astăzi o încheiere. Și nici chiar un *addendum* nu este suficient astăzi pentru a menține în cea mai înaltă actualitate o carte despre prostaglandine. O carte despre prostaglandine cere astăzi să fie urmată de o nouă carte despre prostaglandine. Noi ne-am făcut datoria de a scrie această nouă carte, și anume o carte privind implicațiile prostaglandinelor în patologie și terapeutică și ea se află încă de-acum cîteva luni pe masa editorului.

București, decembrie 1980

Redacția LAURA MARCULESCU  
Telemobil: 011 411 1111

Căi de tip: 10/80  
Buc. de tip: 10/80

Împreună cu Redacția (10/80)  
Mănușul (10/80) a fost trimis în 1980  
Redacția Editurii Române  
Comanda nr. 411/80



Redactor: LAURA MĂRGINEANU  
Tehnoredactor: CONSTANTIN IORDACHE

Coli de tipar: 25,25.  
Bun de tipar: 20.05.1981.

Întreprinderea Poligrafică Cluj,  
Municipiul Cluj-Napoca, B-dul Lenin nr. 146.  
Republica Socialistă România  
Comanda nr. 411/1980





**Prostaglandinele constituie la ora actuală unul dintre cele mai fascinante domenii ale biologiei. Ele s-au dovedit a depăși cu mult în intensitatea și diversitatea acțiunii lor toți ceilalți compuși biologic activi cunoscuți. De peste un deceniu, acești compuși dețin recordul de spațiu tipografic în publicațiile științifice cu profil biologic și medical din întreaga lume și concentrează preocuparea și activitatea unui număr de specialiști din cercuri foarte largi. Prostaglandinele ocupă un loc cu totul particular în grupul hormonilor tisulari, fiind considerate a constitui elementul de meditație și modulare a acțiunii tuturor sau aproape a tuturor factorilor care, operând la nivelul celulei, asigură homeostazia organismului și determină reactivitatea lui.**

